

Lagrådsremiss

Genomförande av ändringsdirektiv 2010/84/EU avseende säkerhetsövervakning av läkemedel

Regeringen överlämnar denna remiss till Lagrådet.

Stockholm den 26 januari 2012

Göran Hägglund

Lars Hedengran
(Socialdepartementet)

Lagrådsremissens huvudsakliga innehåll

I lagrådsremissen lämnas förslag till genomförande av Europaparlamentets och rådets direktiv 2010/84/EU om ändring, när det gäller säkerhetsövervakning av läkemedel, av direktiv 2001/83/EG om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel. Genomförandet bedöms till största delen kunna ske genom bestämmelser i förordning och myndighetsföreskrifter. Vissa delar av direktivets bestämmelser är redan genomförda i svensk rätt. Några artiklar bör dock genomföras genom ändring av läkemedelslagen (1992:859).

I lagrådsremissen föreslås därför att det ska införas bestämmelser om att Läkemedelsverkets system för säkerhetsövervakning, i fråga om utvärdering av humanläkemedel, ska omfatta användning som inte omfattas av de villkor som anges i godkännandet för försäljning samt exponering i arbetet. Det föreslås vidare att det i lagen förtydligas att den som fått ett läkemedel godkänt ska ha ett system för säkerhetsövervakning som ska omfatta information om misstänkta biverkningar.

I lagrådsremissen föreslås även särskilda bestämmelser om tillsyn och tillståndsprövning av icke-interventionsstudier avseende säkerhet. En sådan studie får inte genomföras om studien innebär att användningen av ett läkemedel främjas. Om studien har genomförts i Sverige, ska innehavaren av godkännandet för försäljning skicka en slutrapport till Läkemedelsverket. Om godkännandet för försäljning av ett humanläkemedel är förenat med ett villkor om att göra en sådan studie, krävs tillstånd innan studien får inledas.

Slutligen föreslås bestämmelser om att information som en innehavare av ett godkännande lämnar till allmänheten om säkerhetsrisker vid användningen av ett läkemedel samtidigt ska lämnas inte bara till

Läkemedelsverket utan även till Europeiska kommissionen och Europeiska läkemedelsmyndigheten.

Lagändringarna föreslås träda i kraft den 21 juli 2012.

Innehållsförteckning

1	Beslut	5
2	Förslag till lag om ändring i läkemedelslagen (1992:859).....	6
3	Ärendet och dess beredning	17
4	Det nya direktivet.....	18
4.1	Bakgrund och direktivets inriktning	18
4.2	Direktivets bestämmelser	19
5	Gällande rätt.....	22
5.1	Regler om säkerhetsövervakning inom Europeiska unionen.....	23
5.2	Regler om säkerhetsövervakning m.m. i läkemedelslagen	23
5.3	Etikprövningslagen.....	26
5.4	Regler om säkerhetsövervakning m.m. i läkemedelsförordningen	26
5.5	Läkemedelsverkets föreskrifter om säkerhetsövervakning m.m.	28
5.6	Arbetet med säkerhetsövervakning hos Läkemedelsverket och den Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA)	28
6	Genomförande av direktiv 2010/84/EU	30
6.1	Utgångspunkter för genomförandet.....	30
6.2	System för säkerhetsövervakning.....	31
6.2.1	Säkerhetsövervakning hos Läkemedelsverket.....	31
6.2.2	Säkerhetsövervakning hos innehavaren av ett godkännande för försäljning	40
6.3	Förnyat godkännande	48
6.4	Icke-interventionsstudier avseende säkerhet	50
6.5	Märkning av läkemedel och bipacksedel.....	67
6.6	Unionsomfattande bedömning av säkerhetsfrågor efter det att godkännande för försäljning utfärdats	69
6.7	Samordningsförfarande i unionen avseende säkerhetsövervakning	70
6.8	Övriga artiklar	72
7	Ikraftträdande- och övergångsbestämmelser.....	77
8	Konsekvenser.....	80

9	Författningskommentar	85
Bilaga 1	Europaparlamentets och rådets direktiv 2010/84/EU av den 15 december 2010 om ändring, när det gäller säkerhetsövervakning av läkemedel, av direktiv 2001/83/EG om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel	94
Bilaga 2	Rättelse till Europaparlamentets och rådets direktiv 2010/84/EU av den 15 december 2010 om ändring, när det gäller säkerhetsövervakning av läkemedel, av direktiv 2001/83/EG om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel	120
Bilaga 3	Rättelse till Europaparlamentets och rådets direktiv 2010/84/EU av den 15 december 2010 om ändring, när det gäller säkerhetsövervakning av läkemedel, av direktiv 2001/83/EG om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel	121
Bilaga 4	Författningsförslag i promemorian, Genomförande av ändringsdirektiv 2010/84/EU avseende säkerhetsövervakning av läkemedel, (Ds 2011:30)	122
Bilaga 5	Förteckning över remissinstanser som beretts tillfälle att avge yttrande över promemorian, Genomförande av ändringsdirektiv 2010/84/EU avseende säkerhetsövervakning av läkemedel, (Ds 2011:30)	131
Bilaga 6	Parallellupställning	132

1 Beslut

Regeringen har beslutat att inhämta Lagrådets yttrande över förslag till lag om ändring i läkemedelslagen (1992:859).

2 Förslag till lag om ändring i läkemedelslagen (1992:859)

Härigenom föreskrivs¹ i fråga om läkemedelslagen (1992:859) dels att 2 c, 4, 6 a, 6 d, 8 e, 9–9 c och 20 §§ ska ha följande lydelse, dels att det i lagen ska införas tre nya paragrafer, 10 a–10 c §§, av följande lydelse.

Nuvarande lydelse

Föreslagen lydelse

2 c §²

Ett växtbaserat läkemedel som är avsett att tillföras människor och som inte uppfyller kraven för att godkännas som läkemedel eller att registreras enligt 2 b § *skall* på ansökan registreras som traditionellt växtbaserat läkemedel enligt bestämmelserna i denna lag, om följande förutsättningar är uppfyllda:

Ett växtbaserat läkemedel som är avsett att tillföras människor och som inte uppfyller kraven för att godkännas som läkemedel eller att registreras enligt 2 b § *ska* på ansökan registreras som traditionellt växtbaserat läkemedel enligt bestämmelserna i denna lag, om följande förutsättningar är uppfyllda:

1. läkemedlet har endast indikationer som är lämpliga för traditionella växtbaserade läkemedel, vars sammansättning och ändamål är avsedda och utformade för att användas utan läkares diagnos, ordination eller övervakning av behandlingen,

2. läkemedlet får endast tillföras i viss styrka och viss dosering,

3. läkemedlet är avsett att intas genom munnen eller avsett för utvärtes bruk eller inhalation,

4. läkemedlet eller en produkt som motsvarar läkemedlet har haft medicinsk användning under en period av minst 30 år varav minst 15 år i en stat som vid tidpunkten för ansökan ingår i Europeiska ekonomiska samarbetsområdet, och

5. det finns tillräckliga uppgifter om läkemedlets traditionella användning och det är styrkt att medlet inte är skadligt när det används på

¹ Jfr Europaparlamentets och rådets direktiv 2010/84/EU av den 15 december 2010 om ändring, när det gäller säkerhetsövervakning av läkemedel, av direktiv 2001/83/EG om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel (EUT L 348, 31.12.2010, s. 74, Celex 32010L0084).

² Senaste lydelse 2007:248.

angivet sätt och dess farmakologiska verkningar eller effekter förefaller rimliga på grundval av långvarig användning och erfarenhet.

Om en gemenskapsmonografi finns upprättad *skall* denna beaktas. I sådant fall kan registrering ske även om kraven i första stycket 4 inte är uppfyllda.

Vad som i denna lag föreskrivs i fråga om läkemedel för vilka det ansökts om godkännande för försäljning eller som har godkänts för försäljning *skall* också gälla traditionella växtbaserade läkemedel som registreras enligt denna lag.

Följande bestämmelser *skall* dock inte gälla i fråga om sådana traditionella växtbaserade läkemedel:

- 2 § andra stycket, om tillämpningsområde,
- 2 a §, om läkemedel för vilka ansökan om godkännande prövas eller har prövats enligt Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 726/2004,
- 2 b §, om homeopatiska läkemedel,
- 3 §, om tillämpning av lagen på en vara eller varugrupp som inte är läkemedel,
- 6 § andra–fjärde styckena, om villkor m.m.,
- 6 b §, om ömsesidigt erkännande av godkännande för veterinärmedicinska läkemedel,
- 8 a–8 c §§, om rätt att åberopa dokumentation m.m.,
- 8 f § första stycket, om informationsskyldighet,
- 8 i §, om utbytbarhet,

– 10 b och 10 c §§, om tillstånd till icke-interventionsstudie avseende säkerhet,

- 13–14 §§, om kliniska prövningar m.m.,
- 17 c §, om införsel, samt
- 21 a § första och tredje styckena om förbud mot marknadsföring m.m.

Om det är nödvändigt för bedömningen av ett traditionellt växtbaserat läkemedels säkerhet, får dock Läkemedelsverket ålägga en sökande att till verket lämna in resultat av kliniska prövningar utförda i enlighet med 13 och 14 §§.

4 §

Ett läkemedel *skall* vara av god Ett läkemedel *ska* vara av god

kvalitet och vara ändamålsenligt. Ett läkemedel är ändamålsenligt om det är verksamt för sitt ändamål och vid normal användning inte har skadeverkningar som står i missförhållande till den avsedda effekten.

Ett läkemedel *skall* vara fullständigt deklarerat, ha godtagbar och särskiljande benämning samt vara försett med tydlig märkning. Regeringen eller, *efter regeringens bemyndigande*, Läkemedelsverket får *medge* undantag från *kravet* på fullständig deklaration.

kvalitet och vara ändamålsenligt. Ett läkemedel är ändamålsenligt om det är verksamt för sitt ändamål och vid normal användning inte har skadeverkningar som står i missförhållande till den avsedda effekten.

Ett läkemedel *ska* vara fullständigt deklarerat, ha godtagbar och särskiljande benämning samt vara försett med tydlig märkning. Regeringen eller *den myndighet som regeringen bestämmer* får *meddela föreskrifter om* undantag från *kraven* på fullständig deklaration *och tydlig märkning*.

6 a §³

Godkännande eller registrering av ett humanläkemedel som har meddelats i en annan stat inom Europeiska ekonomiska samarbetsområdet ska på ansökan erkännas i Sverige, om det saknas anledning att anta att läkemedlet skulle kunna innebära en allvarlig folkhälsorisk.

I fråga om växtbaserat läkemedel som avses i 2 c § gäller vad som anges i första stycket endast om en gemenskapsmonografi har utarbetats över läkemedlet eller om det består av material eller beredningar som finns upptagna i en förteckning upprättad av Europeiska kommissionen.

Om Europeiska kommissionen meddelat beslut i enlighet med artikel 34.1 i Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG av den 6 november 2001 om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel, senast ändrat genom *kommissionens* direktiv 2009/120/EG ska Läkemedelsverket meddela det beslut som följer av kommissionens avgör-

Om Europeiska kommissionen meddelat beslut i enlighet med artikel 34.1 i Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG av den 6 november 2001 om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel⁴, senast ändrat genom *Europaparlamentets och rådets* direktiv 2011/62/EU⁵ ska Läkemedelsverket meddela det beslut som följer av kommissionens

³ Senaste lydelse 2010:1316.

⁴ EGT L 311, 28.11.2001, s. 67-128 (Celex 32001L0083).

⁵ EUT L 174, 1.7.2011, s. 74-87 (Celex 32011L0062).

ande. Motsvarande ska gälla i de fall kommissionen meddelat beslut i enlighet med artikel 35.2 eller 36.1 i direktivet. avgörande. Motsvarande ska gälla i de fall kommissionen meddelat beslut i enlighet med artikel 35.2 i direktivet.

6 d §⁶

Om ett läkemedel inte är godkänt i någon stat i Europeiska ekonomiska samarbetsområdet och ansökan om godkännande med begäran om tillämpning av det decentraliserade förfarande som regleras i denna paragraf lämnats in i fler än en av staterna, ska Läkemedelsverket, i de fall sökanden vid ansökan i Sverige begärt att Sverige fungerar som referensmedlemsstat, hantera den fortsatta beredningen av ansökan genom att utarbeta underlag för övriga berörda staters ställningstagande till läkemedlet. Motsvarande ska gälla registrering av homeopatiskt läkemedel som avses i 2 b § och sådana traditionella växtbaserade läkemedel som avses i 2 c § i de fall förutsättningarna i 6 a § andra stycket är uppfyllda.

Om sökanden inte begärt att Sverige ska fungera som referensmedlemsstat ska läkemedlet, med beaktande av referensmedlemsstatens underlag, godkännas eller registreras i enlighet med de förutsättningar som anges för erkännande i 6 a § respektive 6 b §. Om Europeiska kommissionen meddelat beslut i enlighet med artikel 38.1 i Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/82/EG av den 6 november 2001 om upprättande av gemenskapsregler för veterinärmedicinska läkemedel, senast ändrat genom Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 596/2009 eller artikel 34.1 i Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG av den 6 november 2001 om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel, senast ändrat genom

Om sökanden inte *har* begärt att Sverige ska fungera som referensmedlemsstat ska läkemedlet, med beaktande av referensmedlemsstatens underlag, godkännas eller registreras i enlighet med de förutsättningar som anges för erkännande i 6 a § respektive 6 b §. Läkemedelsverket ska meddela det beslut som följer av Europeiska kommissionens avgörande, om enlighet med 1. artikel 38.1 i Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/82/EG av den 6 november 2001 om upprättande av gemenskapsregler för veterinärmedicinska läkemedel, senast ändrat genom Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 596/2009, eller 2. artikel 34.1 i

⁶ Senaste lydelse 2010:1316.

kommissionens direktiv 2009/120/EG ska Läkemedelsverket meddela det beslut som följer av kommissionens avgörande. Motsvarande ska gälla i de fall kommissionen meddelat beslut i enlighet med artikel 39.2 eller 40.1 i direktiv 2001/82/EG, eller artikel 35.2 eller 36.1 i direktiv 2001/83/EG.

Regeringen eller, efter regeringens bemyndigande, Läkemedelsverket får meddela ytterligare föreskrifter om ansökan, beredning, godkännande eller registrering som avses i första och andra styckena.

Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG av den 6 november 2001 om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel, senast ändrat genom Europaparlamentets och rådets direktiv 2011/62/EU. Motsvarande ska gälla i de fall kommissionen meddelat beslut i enlighet med artikel 39.2 eller 40.1 i direktiv 2001/82/EG, eller artikel 35.2 i direktiv 2001/83/EG.

Regeringen eller den myndighet som regeringen bestämmer får meddela ytterligare föreskrifter om ansökan, beredning, godkännande eller registrering som avses i första och andra styckena.

8 e §⁷

Ett godkännande gäller i fem år och kan *härefter* förnyas. Ett förnyat godkännande gäller utan tidsbegränsning, såvida inte Läkemedelsverket av säkerhetsskäl finner att det i stället bör gälla ytterligare en femårsperiod. Ansökan om förnyelse av ett godkännande skall ha kommit in till Läkemedelsverket senast sex månader innan godkännandet upphör att gälla. Ett godkännande gäller under tiden för prövning av ansökan om förnyelse.

Ett godkännande gäller i fem år och kan *därefter* förnyas. Ett förnyat godkännande gäller utan tidsbegränsning, såvida inte Läkemedelsverket av säkerhetsskäl finner att det i stället bör gälla ytterligare en femårsperiod.

Ansökan om förnyelse av ett godkännande av ett

1. veterinärmedicinskt läkemedel ska ha kommit in till Läkemedelsverket senast sex månader innan godkännandet upphör att gälla, och
2. humanläkemedel ska ha kommit in till Läkemedelsverket senast nio månader innan godkännandet upphör att gälla.

Ett godkännande gäller under

⁷ Senaste lydelse 2006:253.

tiden för prövning av ansökan om förnyelse.

9 §⁸

Läkemedelsverket *skall* ansvara för ett system för säkerhetsövervakning, som har till syfte att samla in, registrera, lagra och vetenskapligt utvärdera uppgifter om biverkningar av läkemedel som godkänts för försäljning. Vid utvärderingen *skall* i fråga om humanläkemedel beaktas även all tillgänglig information om *felaktig användning och missbruk av läkemedel* som kan ha betydelse för bedömningen av nyttan och riskerna med läkemedlen. I fråga om veterinärmedicinska läkemedel *skall* även beaktas all tillgänglig information som rör brist på förutsedd effekt, icke avsedd användning, bedömning av karensperioden och risk för skada eller olägenhet för miljön som kan förorsakas av användning av läkemedlet och som kan ha betydelse för bedömningen av nyttan och riskerna med läkemedlet.

Läkemedelsverket *ska* ansvara för ett system för säkerhetsövervakning, som har till syfte att samla in, registrera, lagra och vetenskapligt utvärdera uppgifter om *miss-tänkta* biverkningar av läkemedel som godkänts för försäljning.

Vid utvärderingen *ska* i fråga om humanläkemedel beaktas även all tillgänglig information som kan ha betydelse för bedömningen av nyttan och riskerna med läkemedlen *när det gäller användning som inte omfattas av de villkor som anges i godkännandet för försäljning och sådana biverkningar som har samband med exponering i arbetet.*

I fråga om veterinärmedicinska läkemedel *ska* även beaktas all tillgänglig information som rör brist på förutsedd effekt, icke avsedd användning, bedömning av karensperioden och risk för skada eller olägenhet för miljön som kan förorsakas av användning av läkemedlet och som kan ha betydelse för bedömningen av nyttan och riskerna med läkemedlet.

9 a §⁹

Den som har fått ett läkemedel godkänt *skall* följa utvecklingen på

Den som har fått ett läkemedel godkänt *ska ha ett system för*

⁸ Senaste lydelse 2006:253.

⁹ Senaste lydelse 2006:253.

läkemedelsområdet och inom ramen för godkännandet ändra läkemedlet om det behövs *samt* som ett led i säkerhetsövervakningen av *det läkemedel som godkänts* registrera, lagra, utvärdera och rapportera information om biverkningar av läkemedlet i enlighet med *vad som föreskrivs* av regeringen eller den myndighet regeringen bestämmer.

säkerhetsövervakning och följa utvecklingen på läkemedelsområdet och inom ramen för godkännandet ändra läkemedlet om det behövs. *Den som har fått ett läkemedel godkänt ska också,* som ett led i säkerhetsövervakningen av *läkemedlet,* registrera, lagra, utvärdera och rapportera information om *misstänkta* biverkningar av läkemedlet i enlighet med *föreskrifter som meddelas* av regeringen eller den myndighet som regeringen bestämmer.

Personuppgiftsansvarig för sådana behandlingar av personuppgifter som kan komma att utföras enligt första stycket är innehavaren av godkännandet.

9 b §¹⁰

Den som har fått ett läkemedel godkänt är skyldig att till sitt förfogande ha en sakkunnig med tillräcklig kompetens som fortlöpande ansvarar för säkerhetsövervakning av läkemedlet. Den sakkunnige *skall* vara bosatt i Europeiska ekonomiska samarbetsområdet.

Den som har fått ett läkemedel godkänt är skyldig att till sitt förfogande ha en sakkunnig med tillräcklig kompetens som fortlöpande ansvarar för säkerhetsövervakning av läkemedlet. Den sakkunnige *ska* vara bosatt *och verksam* i Europeiska ekonomiska samarbetsområdet.

9 c §¹¹

Information *om biverkningar* som en innehavare av ett godkännande lämnar till allmänheten *skall* redovisas på ett objektivt sätt och får inte vara vilseledande. Sådan information *skall* även lämnas till Läkemedelsverket senast i samband

Information som en innehavare av ett godkännande lämnar till allmänheten *om säkerhetsrisker vid användningen av ett läkemedel ska* redovisas på ett objektivt sätt och får inte vara vilseledande. Sådan information *ska* även lämnas till

¹⁰ Senaste lydelse 2006:253.

¹¹ Senaste lydelse 2006:253.

med att allmänheten informeras.

Läkemedelsverket senast i samband med att allmänheten informeras.

Om informationen avser ett humanläkemedel, ska den vid samma tidpunkt som anges i första stycket även lämnas till Europeiska kommissionen och Europeiska läkemedelsmyndigheten.

10 a §

En säkerhetsstudie av ett humanläkemedel som görs efter det att läkemedlet har godkänts och som inleds, genomförs och finansieras av innehavaren av godkännandet och omfattar insamling av säkerhetsuppgifter från patienter och hälso- och sjukvårdspersonal (icke-interventionsstudie avseende säkerhet) får inte genomföras om studien innebär att användningen av läkemedlet främjas.

Om en icke-interventionsstudie avseende säkerhet har genomförts i Sverige, ska innehavaren av godkännandet skicka en slutrapport till Läkemedelsverket inom 12 månader från det att insamlingen av uppgifterna enligt första stycket har avslutats.

För etikprövning av forskning som avser människor och biologiskt material från människor finns bestämmelser i lagen (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor.

10 b §

Om godkännandet för försäljning av ett humanläkemedel är förenat med ett villkor om att en icke-

interventionsstudie avseende säkerhet ska göras, får studien, om den ska genomföras i Sverige, inledas först när Läkemedelsverket meddelat tillstånd till studien.

Läkemedelsverket ska ge ett sådant tillstånd om studien

1. inte innebär att användningen av läkemedlet främjas,

2. är utformad på ett sätt som motsvarar syftet med studien, och

3. inte är en sådan klinisk läkemedelsprövning som kräver tillstånd av Läkemedelsverket enligt 14 §.

Större ändringar av studien får endast göras efter tillstånd av Läkemedelsverket.

Regeringen eller den myndighet som regeringen bestämmer får för studier som avses i första stycket besluta om undantag från kravet på slutrapport i 10 a § andra stycket.

10 c §

Sådant tillstånd som avses i 10 b § första stycket kan även ges av Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel vid Europeiska läkemedelsmyndigheten (kommittén). Större ändringar av studien får endast göras efter tillstånd av kommittén. Innehavaren av godkännandet ska skicka en slutrapport till kommittén inom 12 månader från det att insamlingen av uppgifterna har avslutats.

20 §¹²

Beslut av Läkemedelsverket som avses i

1. 2 b §,
2. 2 c § första stycket,
3. 5 §,
4. 6 §,
5. 6 a §,
6. 6 b §,
7. 6 d § andra stycket,

Ett beslut av Läkemedelsverket som avses i

8. 10 b § första stycket
9. 12 § andra stycket,
10. 14 §,
11. 16 §, eller
12. 17 § första stycket

skall fattas inom den tid som regeringen föreskriver.

ska fattas inom den tid som regeringen meddelar föreskrifter om.

Ett tillstånd enligt 5 § andra eller tredje stycket, 14 § första stycket, 16 § eller 17 § första stycket får återkallas om någon av de väsentliga förutsättningar som förelåg när tillståndet meddelades inte längre föreligger eller om något krav som är av särskild betydelse för kvalitet och säkerhet inte följts.

Ett tillstånd som *skall* anses beviljat enligt 14 § tredje stycket får återkallas om villkoren i ansökan om tillstånd inte längre är uppfyllda eller om något krav som är av särskild betydelse för kvalitet och säkerhet inte följts.

Ett tillstånd som *ska* anses beviljat enligt 14 § tredje stycket får återkallas om villkoren i ansökan om tillstånd inte längre är uppfyllda eller om något krav som är av särskild betydelse för kvalitet och säkerhet inte följts.

Särskilda bestämmelser finns om handläggning av sådana ärenden som har anknytning till Europeiska ekonomiska samarbetsområdet.

1. Denna lag träder i kraft den 21 juli 2012.

2. Äldre bestämmelser om när en ansökan om förnyelse av ett godkännande för försäljning enligt 8 e § ska komma in till Läkemedelsverket gäller fortfarande i fråga om humanläkemedel för vilka beviljade godkännanden löper ut senast den 31 augusti 2013.

¹² Senaste lydelse 2006:253.

3. Bestämmelserna i 10 a–10 c §§ tillämpas inte på sådana icke-interventionsstudier avseende säkerhet som har inletts före den 21 juli 2012.

3 Ärendet och dess beredning

Europaparlamentet och rådet antog den 15 december 2010 ett direktiv (2010/84/EU) om ändring, när det gäller säkerhetsövervakning av läkemedel, av direktiv 2001/83/EG om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel¹³. Fortsättningsvis benämns detta som direktiv 2010/84/EU eller direktivet. Direktivet med rättelseblad finns i svensk lydelse som *bilagorna 1 till 3*.

Inom Socialdepartementet har utarbetats en promemoria, Genomförande av ändringsdirektiv 2010/84/EU avseende säkerhetsövervakning av läkemedel (Ds 2011:30). I departementspromemorian föreslås de lagändringar som bedöms nödvändiga för att genomföra direktiv 2010/84/EU. Därutöver innehåller promemorian bedömningar av vilka delar av direktivet som bör genomföras på förordnings- och myndighetsföreskriftsnivå samt vad som redan är genomfört i svensk rätt. Promemorian har remissbehandlats.

Departementspromemorians lagförslag finns i *bilaga 4* och en förteckning över remissinstanserna finns i *bilaga 5*. En sammanställning över remissyttrandena finns tillgängliga i Socialdepartementet (S 2011/8174/FS). Ett utkast av lagrådsremiss har härefter lämnats för synpunkter till Läkemedelsverket. Underhandskontakter har även tagits med Läkemedelsverket och Läkemedelsindustriföreningens Service AB avseende lagrådsremissens förslag att i läkemedelslagen reglera att om ett godkännande för försäljning av ett humanläkemedel är förenat med ett villkor om att göra en icke-interventionsstudie avseende säkerhet, får en studie som ska genomföras i Sverige inledas först sedan Läkemedelsverket eller kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel vid Europeiska läkemedelsmyndigheten meddelat tillstånd. Läkemedelsindustriföreningens Service AB har även beretts tillfälle att yttra sig över ett utkast till lagförslag i denna del.

¹³ EUT L 348, 31.12.2010, s.74, Celex 32010L0084.

4 Det nya direktivet

4.1 Bakgrund och direktivets inriktning

Säkerhetsövervakning av läkemedel kan beskrivas som vetenskapen och verksamheten om upptäckt, bedömning, förståelse och förebyggande av läkemedelsbiverkningar. Vissa biverkningar upptäcks först efter att ett läkemedel har godkänts, och läkemedlets säkerhetsprofil är inte helt känd förrän produkterna har kommit ut på marknaden och börjat användas. Av folkhälsoskäl behövs det därför regler om säkerhetsövervakning för att förhindra, upptäcka och bedöma biverkningar av läkemedel.

Direktiv 2010/84/EU ändrar Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel. Direktiv 2001/83/EG genomgick stora ändringar dels genom Europaparlamentets och rådets direktiv 2004/24/EG av den 31 mars 2004 om ändring, avseende traditionella växtbaserade läkemedel, av direktiv 2001/83/EG om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel, dels genom Europaparlamentets och rådets direktiv 2004/27/EG av den 31 mars 2004 om ändring av direktiv 2001/83/EG om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel.

I ingressen till direktiv 2010/84/EU anges att det mot bakgrund av de erfarenheter som gjorts och till följd av kommissionens bedömning av unionens system för säkerhetsövervakning måste det vidtas åtgärder för att förbättra unionslagstiftningen. Det betonas att samtidigt som det grundläggande syftet med varje bestämmelse om läkemedel är att värna om folkhälsan bör syftet uppnås med medel som inte hindrar den fria rörligheten för säkra läkemedel i unionen. För att kunna föregripa eller undanröja hinder för den fria rörligheten för läkemedel bör bestämmelserna om säkerhetsövervakning därför stärkas och rationaliseras. Reglerna om säkerhetsövervakning omfattas således av det övergripande målet att undanröja skillnader mellan de nationella bestämmelserna så att den inre marknaden för läkemedel fungerar smidigt, samtidigt som en hög skyddsnivå för folkhälsan och människors hälsa säkerställs.

Direktivet är inte ett s.k. minimidirektiv, som kan frångås till förmån för en högre skyddsnivå.

Direktivet grundas på artiklarna 114 och 168.4 c i fördraget om Europeiska unionens funktionssätt.

4.2 Direktivets bestämmelser

Ändringarna av direktiv 2001/83/EG är i fråga om reglerna om säkerhetsövervakning förhållandevis omfattande och bestämmelserna är, liksom i de tidigare ändringsdirektiven och i det ursprungliga direktivet, mycket detaljerade. I detta avsnitt följer en sammanfattning av huvuddragen i direktiv 2010/84/EU.

Utvidgning av begreppet biverkning och rapporteringsskyldighet av misstänkt biverkning

Direktivet medför en förändring av begreppet biverkning. Begreppet utvidgas från att inte bara omfatta skadliga och oavsedda reaktioner till följd av godkänd användning av ett läkemedel i normala doser, till att även omfatta medicineringsfel och användning som inte omfattas av de villkor som anges i godkännandet för försäljning, t.ex. felaktig användning och missbruk av läkemedlet. Misstanke om en biverkning av ett läkemedel, bör enligt artikel 107 och 107a vara ett skäl för att rapportera. Direktivet föreslår därför att termen misstänkt biverkning används när det handlar om rapporteringsskyldighet.

Krav på att innehavaren av ett godkännande för försäljning ska ha en master file för systemet för säkerhetsövervakning och ett riskhanteringsystem

Direktivet ställer krav på att innehavaren av godkännande för försäljning registrerar information om säkerhetsövervakning i en s.k. master file. Med master file för systemet för säkerhetsövervakning avses enligt definitionen i artikel 1 en detaljerad beskrivning av det system för säkerhetsövervakning som innehavaren av godkännandet för försäljning använder för ett eller flera godkända läkemedel.

Till skillnad mot dagens reglering, där sökande ska lämna en detaljerad beskrivning av systemet för säkerhetsövervakning i sin ansökan om godkännande av ett läkemedel, föreskriver den nya lydelsen av artikel 8.3 att ansökan i stället ska innehålla en kort sammanfattning av systemet för säkerhetsövervakning som dock ska hänvisa till den plats där sökandens master file förvaras. Den utförliga beskrivningen ska alltså i stället finnas i sökandens master file. Efter att ansökan beviljats ska innehavaren enligt artikel 104.2 säkerställa kontroll och tillsyn av läkemedel i sin master file. Denna ska dessutom enligt artikel 23 alltid vara tillgänglig för inspektion av behörig myndighet.

Direktivet ställer i artikel 104.3 även krav på att den som har ett läkemedel godkänt ska ha ett riskhanteringssystem för varje läkemedel. Med riskhanteringssystem avses enligt definitionen i artikel 1 en rad säkerhetsövervakningsåtgärder och ingripanden som utformats för att identifiera, specificera, förebygga eller minimera riskerna med ett läkemedel, och de omfattar också en bedömning av åtgärdernas och ingripandenas effektivitet. Enligt artikel 8.3 ska en riskhanteringsplan, som beskriver riskhanteringssystemet, även ingå i den sammanfattning av systemet för säkerhetsövervakning som en sökande lämnar i samband med en ansökan om godkännande av ett läkemedel.

Eudravigilance-databasen vidareutvecklas

Unionens databas för säkerhetsövervakning och nätverk för databehandling (Eudravigilance-databasen), som regleras i Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 726/2004 om inrättande av gemenskapsförfaranden för godkännande av och tillsyn över humanläkemedel och veterinärmedicinska läkemedel samt om inrättande av en europeisk läkemedelsmyndighet, finns redan idag vid den Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA). Databasen ska finnas kvar och vidareutvecklas särskilt i fråga om säkerhetsövervakning. Även ett nätverk för databehandling ska utvecklas. För att förenkla rapporteringen av biverkningar ska enligt artikel 107 och 107a den som fått ett läkemedel godkänt samt de behöriga nationella myndigheterna lämna sina rapporter direkt till databasen. Enligt särskilda bestämmelser i direktivet ska dock under en övergångsperiod rapportering ske till de nationella myndigheterna fram till dess att Eudravigilance-databasen fått full funktionalitet, dvs. att som enda forum kunna ta emot sådan information. Vid denna tidpunkt får medlemsstaterna inte längre ålägga den som fått ett läkemedel godkänt ytterligare rapporteringskrav.

Periodiska säkerhetsrapporter och andra säkerhetsbedömningar

Redan i dag finns regler om att innehavaren av godkännandet för försäljning av ett läkemedel är skyldig att lämna periodiska säkerhetsrapporter till Läkemedelsverket ifrån det att produkten godkänts. Rapporterna är utformade som tabeller med uppgifter om biverkningar som, i likhet med rapporterna om biverkningar, lämnas för alla läkemedel. Eftersom det inte finns några bestämmelser om att produkter eller substanser kan samlas i grupper när de lämnas in och bedöms uppstår det överlappningar. Den nuvarande regleringen innehåller inga närmare

bestämmelser om uppdatering av produktinformationen på grundval av dessa bedömningar. Genom direktivets bestämmelser i artiklarna 107b–g blir det lättare för läkemedelsindustrin att lämna periodiska säkerhetsrapporter vilka ska stå i proportion till vad som är känt om produktens säkerhet och riskerna med den. Hanteringen av de periodiska säkerhetsrapporterna förändras således jämfört med idag. Idag är det en detaljerad förteckning över enskilda fallrapporter som lämnats till Eudravigilancedatabasen. Direktivet föreskriver i artikel 107b att de snarare än att vara en förteckning ska innehålla en analys av risk/nyttaförhållandet för ett läkemedel. Dessutom införs genom artiklarna 107c–g mekanismer för arbetsdelning vid bedömningar och där spelar den nya kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel vid EMA en viktig roll.

Biverkningsrapportering

Hälso- och sjukvårdspersonal spelar en avgörande roll vid säkerhetsövervakning. Direktivet utgår från denna utgångspunkt men inför genom artikel 102 också en möjlighet för att underlätta för patienterna själva att rapportera misstänkta biverkningar. Även organisationer som företräder konsumenter, patienter och hälso- och sjukvårdspersonal ska ges möjlighet att rapportera. Enligt artikel 102 får medlemsstaterna föreskriva särskilda krav om bl.a. skyldighet att rapportera misstänkta biverkningar för läkare och annan hälso- och sjukvårdspersonal. En nyhet i direktivet är att detta även gäller farmaceuter.

Den som fått ett läkemedel godkänt är viktig för säkerhetsövervakningssystemet och ska enligt direktivet fortlöpande övervaka att läkemedlen är säkra. Vidare ingår uppgiften att till Läkemedelsverket informera om alla ändringar som kan påverka godkännandet för försäljning samt se till att produktinformationen är uppdaterad.

Nya regler om tillsyn av icke-interventionsstudier avseende säkerhet

I artiklarna 107m–q finns nya bestämmelser om offentlig tillsyn av säkerhetsstudier som inleds, genomförs och finansieras av innehavaren av godkännandet för försäljning och som omfattar insamling av uppgifter från patienter och hälso- och sjukvårdspersonal (icke-interventionsstudier avseende säkerhet).

Öppenhet i säkerhetsövervakningsprocessen

Direktivet föreskriver i artikel 106 att en nationell webbportal ska inrättas och förvaltas i syfte att öka öppenheten i säkerhetsövervakningsprocessen. Webbportalen ska vara kopplad till den webbportal för centralt godkända läkemedel som byggts upp i enlighet med artikel 26 i förordning (EG) 726/2004. Genom den nationella webbportalen ska åtminstone följande offentliggöras: offentliga utredningsrapporter tillsammans med en sammanfattning av dessa, produktresuméer och bipacksedlar, sammanfattningar av riskhanteringsplaner för läkemedel, förteckningar över läkemedel som står under särskild övervakning samt vilka kommunikationsvägar som står till buds för att rapportera misstänkta biverkningar.

För att öka öppenheten införs samtidigt genom artikel 106a en skyldighet för innehavaren att varna eller förvarna förutom den nationella behöriga myndigheten för säkerhetsövervakning även EMA och Europeiska kommissionen om de säkerhetsmeddelanden man avser att gå ut med. De behöriga myndigheterna ska enligt samma artikel sinsemellan ge varandra förhandsinformation om säkerhetsmeddelanden. Innehavarna ska vidare vara skyldiga att se till att objektiv och inte vilseledande information ska lämnas till allmänheten i händelse av att farhågor framkommit vid säkerhetsövervakning.

När det gäller ett säkerhetsmeddelande som är relaterat till aktiva substanser i ett läkemedel som är godkänt i fler än en medlemsstat ska enligt artikel 106a EMA ansvara för samordning av meddelandet. Bland annat ska tidtabeller för när informationen ska offentliggöras tillhandahållas.

5 Gällande rätt

Bestämmelser om säkerhetsövervakning av humanläkemedel i svensk rätt återfinns främst i läkemedelslagen (1992:859) och läkemedelsförordningen (2006:272). Läkemedelsverket har därutöver meddelat föreskrifter som publiceras i Läkemedelsverkets författningssamling (LVFS). Bestämmelser om Läkemedelsverkets organisation m.m. finns i förordning (2007:1205) med instruktion för Läkemedelsverket.

5.1 Regler om säkerhetsövervakning inom Europeiska unionen

De svenska författningarna om läkemedel bygger i stora delar på EU-direktiv. Det har funnits lagstiftning om läkemedel inom gemenskapen/unionen sedan 1965. Dels finns det ett antal EU direktiv som styr utformningen av den nationella läkemedelslagstiftningen, dels ett antal EU förordningar som gäller direkt i medlemsstaterna. De gemensamma syftena med EU-rättsakterna är att skapa en enhetlig läkemedelsmarknad samt att skydda folkhälsan och djurhälsan. Något förenklat kan man säga att det som regleras i rättsakterna är den s.k. regulatoriska processen (procedurerna för godkännande av läkemedel för försäljning), säkerhetsövervakning (informationsinhämtning, analys och andra åtgärder med avseende på biverkningar av läkemedel), import av läkemedel från tredje land, marknadsföring av läkemedel samt tillsyn och sanktionssystem. Regleringen omfattar såväl humanläkemedel som veterinärmedicinska läkemedel.

De rättsakter som innehåller harmoniserade regler om säkerhetsövervakning av humanläkemedel är dels Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 726/2004 om inrättande av gemenskapsförfaranden för godkännande och tillsyn över humanläkemedel och veterinärmedicinska läkemedel samt om inrättande av en europeisk läkemedelsmyndighet, dels Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel. Förordning (EG) 726/2004 avser läkemedel som kommissionen godkänt i enlighet med förfarandet i förordningen (det s.k. centraliserade förfarandet) medan direktiv 2001/83/EG avser allmänna regler om humanläkemedel och särskilda regler för läkemedel som godkänts av medlemsstaterna.

Som angetts i avsnitt 4.1 genomgick direktiv 2001/83/EG stora ändringar genom bl.a. Europaparlamentets och rådets direktiv 2004/27/EG av den 31 mars 2004 om ändring av direktiv 2001/83/EG om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel. Dessa ändringar genomfördes framförallt i läkemedelslagen, läkemedelsförordningen samt i Läke-medelsverkets föreskrifter.

5.2 Regler om säkerhetsövervakning m.m. i läkemedelslagen

Med läkemedel avses enligt 1 § läkemedelslagen varje substans eller kombination av substanser som tillhandahålls med uppgift om att den har egenskaper för att förebygga eller behandla sjukdom hos människor eller

djur. Med läkemedel avses även varje substans eller kombination av substanser som kan användas på eller tillföras människor eller djur i syfte att återställa, korrigera eller modifiera fysiologiska funktioner genom farmakologisk, immunologisk eller metabolisk verkan eller för att ställa diagnos. Det är alltså avsikten med produkten och dess medicinska egenskaper som är av avgörande betydelse vid klassificeringen. Läkemedelslagen ska även tillämpas på vissa varor som har läkemedelsliknande effekt eller användningsområde, t.ex. vissa bantningsmedel. I 2 a § finns bestämmelser om avgränsning av tillämpningsområdet beträffande de läkemedel som omfattas av den centraliserade proceduren för godkännande av läkemedel.

I 4 § i lagen föreskrivs att ett läkemedel ska vara av god kvalitet och vara ändamålsenligt. Ett läkemedel är ändamålsenligt, om det är verksamt för sitt ändamål och vid normal användning inte har skadeverkningar som står i missförhållande till den avsedda effekten. Ett läkemedel ska vidare vara fullständigt deklarerat, ha godtagbar och särskiljande benämning samt vara försett med tydlig märkning. Regeringen eller, efter regeringens bemyndigande, Läkemedelsverket får medge undantag från kravet på fullständig deklaration.

Av 5 § läkemedelslagen följer att ett läkemedel som regel först får säljas sedan det har godkänts för försäljning. Enligt 6 § läkemedelslagen ska ett läkemedel godkännas om det uppfyller kraven enligt 4 §. Ett sådant godkännande får förenas med särskilda villkor.

Bestämmelser om säkerhetsövervakning finns i 9–12 §§ i lagen. Enligt 9 § ska Läkemedelsverket ansvara för ett system för säkerhetsövervakning, som har till syfte att samla in, registrera, lagra och vetenskapligt utvärdera uppgifter om biverkningar av läkemedel som godkänts för försäljning. Vid utvärderingen ska i fråga om humanläkemedel beaktas även all tillgänglig information om felaktig användning och missbruk av läkemedel som kan ha betydelse för bedömningen av nyttan och riskerna med läkemedlen.

Enligt 9 a § ska den som fått ett läkemedel godkänt följa utvecklingen på läkemedelsområdet och inom ramen för godkännandet ändra läkemedlet om det behövs samt som ett led i säkerhetsövervakningen av det läkemedel som godkänts registrera, lagra, utvärdera och rapportera information om biverkningar av läkemedlet i enlighet med vad som föreskrivs av regeringen eller den myndighet regeringen bestämmer. Personuppgiftsansvarig för sådana behandlingar av personuppgifter som kan komma att utföras är innehavaren av godkännandet. Av 9 b § följer att den som har fått ett läkemedel godkänt är skyldig att till sitt förfogande ha en sakkunnig med tillräcklig kompetens som fortlöpande ansvarar för säkerhetsövervakning av läkemedlet. Den sakkunnige ska vara bosatt i Europeiska ekonomiska samarbetsområdet.

Enligt 9 c § ska information om biverkningar som en innehavare av ett godkännandet lämnar till allmänheten redovisas på ett objektivet sätt och inte vara vilseledande. Sådan information ska även lämnas till Läke- medelsverket senast i samband med att allmänheten informeras.

Enligt 10 § ska Läke medelsverket fortlöpande kontrollera ett läkemedel som har godkänts och pröva om godkännandet fortfarande bör gälla. Verket får förelägga den som har fått godkännandet att visa att läkemedlet fortfarande uppfyller kraven för godkännandet. I 11 § finns bestämmelser om att Läke medelsverket får ålägga den som fått ett läkemedel godkänt att återkalla läkemedlet. I 12 § finns bestämmelser om att Läke medelsverket får besluta att ett godkännande ska återkallas tillfälligt, ändras eller upphöra att gälla.

I 13–14 §§ läke medelslagen finns bestämmelser om klinisk undersökning på människor eller djur av ett läkemedels egenskaper (klinisk läke- medelsprövning). Sådana undersökningar får utföras för att utreda i vad mån läkemedlet är ändamålsenligt. I bestämmelserna görs en hänvisning till lagen (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor. Enligt 14 § läke medelslagen får en klinisk läke medelsprövning endast genomföras sedan tillstånd till prövning har meddelats. Den som med uppsåt eller av oaktsamhet bryter mot bl.a. denna bestämmelse döms enligt 26 § samma lag till böter eller fängelse i högst ett år, om gärningen inte är belagd med straff enligt brottsbalken eller enligt lagen (2000:1225) om straff för smuggling.

Vidare innehåller läke medelslagen regler om bland annat tillverkning, import, handel och avgifter.

Läke medelsverket är tillsynsmyndighet enligt läke medelslagen och får enligt 24 § meddela de förelägganden och förbud som behövs för att lagen eller de föreskrifter som har meddelats med stöd av lagen efterlevs. Läke- medelsverket kan också förbjuda någon att sälja produkter som inte är godkända för försäljning. Beslut om föreläggande eller förbud får förenas med vite.

Läke medelsverkets beslut i ett enskilt fall får enligt 28 § överklagas hos allmän förvaltningsdomstol.

I 29 § finns bemyndigande för regeringen att besluta om ytterligare föreskrifter som behövs för att skydda människors eller djurs hälsa eller miljön. Vidare anges att regeringen får överlåta till Läke medelsverket att besluta om föreskrifter.

5.3 Etikprövningslagen

Lagen (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor (etikprövningslagen) trädde i kraft den 1 januari 2004. Syftet med lagen är enligt 1 § att skydda den enskilda människan och respekten för människovärdet vid forskning. Enligt 3 och 4 §§ är lagen bl.a. tillämplig på forskning som innefattar behandling av känsliga personuppgifter enligt 13 § personuppgiftslagen (1998:204) och forskning som innebär ett fysiskt ingrepp på en forskningsperson eller utförs enligt en metod som syftar till att påverka en forskningsperson fysiskt eller psykiskt eller som innebär en uppenbar risk att denne skadas fysiskt eller psykiskt. Lagen gäller även för forskning som innebär ett fysiskt ingrepp på en avliden människa eller som avser studier på vissa biologiska material som kan härledas till givaren.

I 6 § etikprövningslagen finns bestämmelser om att forskningspersonen ska ha fått information om forskningen och lämnat sitt samtycke till den. Vidare finns i 6–11 a §§ krav på godkännande av forskning som omfattas av lagen och allmänna utgångspunkter för etikprövning. En ansökan om etikprövning enligt lagen prövas av någon av de sex regionala etikprövningsnämnderna som finns i Göteborg, Linköping, Lund, Stockholm, Umeå och Uppsala. Lagen innehåller bestämmelser om dessa regionala nämnder samt bestämmelser om Centrala etikprövningsnämnden som bland annat ska pröva överklaganden av en regional nämnds beslut och utöva tillsyn över efterlevnaden av lagen och de föreskrifter som meddelats med stöd av lagen. Lagen innehåller i övrigt bestämmelser om bland annat straff och vissa bemyndiganden. Kompletterande bestämmelser finns i förordningen (2003:615) om etikprövning av forskning som avser människor. Ytterligare bestämmelser om etikprövningsorganisationen finns i förordningen (2007:1069) med instruktion för regionala etikprövningsnämnder och förordningen (2007:1068) med instruktion för Centrala etikprövningsnämnden.

5.4 Regler om säkerhetsövervakning m.m. i läkemedelsförordningen

I läkemedelsförordningen har meddelats kompletterande bestämmelser till läkemedelslagen.

Enligt 2 kap. 1 § ska Läkemedelsverket fullgöra de skyldigheter att lämna underrättelse eller att i övrigt lämna ut uppgifter eller handlingar som ankommer på medlemsstater, referensmedlemsstater eller behöriga myndigheter enligt bl.a. direktiv 2001/83/EG. I 2 kap. 2 § finns

bestämmelser om att ett utlämnande enligt 1 § får ske även i fråga om uppgifter för vilka sekretess gäller enligt offentlighets- och sekretesslagen (2009:400) i den utsträckning verkets skyldigheter innebär att lämna uppgifter till bl.a. Europeiska kommissionen och Europeiska läkemedelsmyndigheten.

Av 4 kap. 1 § i förordningen framgår att Läkemedelsverkets system för säkerhetsövervakning ska utformas i enlighet med de riktlinjer från Europeiska kommissionen som meddelas enligt bl.a. direktiv 2001/83/EG. Enligt 4 kap. 2 § ska den som innehar ett godkännande för försäljning av ett läkemedel föra register med alla uppgifter om misstänkta biverkningar av läkemedlet som förekommit i Europeiska ekonomiska samarbetsområdet eller i tredje land och som kommit till innehavarens kännedom. Innehavaren ska rapportera alla sådana biverkningar till Läkemedelsverket. Om en innehavare av ett godkännande får kännedom om omständigheter som utgör skäl att anta att uppgifter eller handlingar som ligger till grund för godkännandet inte är riktiga eller bör kompletteras är denne skyldig att omedelbart rapportera detta till Läkemedelsverket.

Enligt 4 kap. 2 b § i förordningen får Läkemedelsverket medge undantag från de skyldigheter som anges i 9 a och 9 b §§ läkemedelslagen.

I 4 kap. 3–3b §§ i förordningen finns bestämmelser om underrättelse till innehavare av godkännande, tillverkare av vissa läkemedel och till sjukhus.

Enligt 4 kap. 5 § får Läkemedelsverket föra hälsodataregister enligt 1 § lagen (1998:543) om hälsodataregister för att tillgodose behovet av uppgifter för de ändamål som anges i 9 § läkemedelslagen samt för framställning av statistik och forskning.

I 4 kap. 6 § har Läkemedelsverket bemyndigats att meddela föreskrifter om att den som bedriver verksamhet inom hälso- och sjukvården samt veterinärer ska lämna sådana uppgifter till verket som behövs för de ändamål som avses i 5 §. Ytterligare bemyndiganden finns i 4 kap. 7 § och 10 kap. i förordningen. Enligt 4 kap. 7 § får Läkemedelsverket meddela ytterligare föreskrifter om registrering, lagring, utvärdering och rapportering av information om biverkningar av läkemedel.

Enligt 10 kap. 1 § får Läkemedelsverket medge undantag från kravet på fullständig deklaration enligt 4 § andra stycket läkemedelslagen.

Enligt 10 kap. 5 § får Läkemedelsverket meddela de ytterligare föreskrifter som behövs för att skydda människors eller djurs hälsa eller miljön. I andra stycket av bestämmelsen anges att ytterligare föreskrifter om verkställigheten av läkemedelslagen och av förordningen får meddelas av Läkemedelsverket.

5.5 Läkemedelsverkets föreskrifter om säkerhetsövervakning m.m.

Bestämmelser om säkerhetsövervakning och godkännande m.m. av läkemedel återfinns i Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2001:12) om säkerhetsövervakning av läkemedel, Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2006:11) om godkännande av läkemedel för försäljning m.m., Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2006:3) om traditionella växtbaserade läkemedel för humant bruk, Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 1995:21) om dokumentationskrav vid ansökningar om godkännande av läkemedel för försäljning samt Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2005:11) om märkning och bipacksedlar för läkemedel.

5.6 Arbetet med säkerhetsövervakning hos Läkemedelsverket och den Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA)

Läkemedelsverket ansvarar för att läkemedel under hela sin livscykel är effektiva och säkra. Detta ställer krav på en säkerhetsutvärdering av läkemedel såväl före godkännandet som en säkerhetsuppföljning efter godkännandet (dvs. under användning). Syftet är att snabbt kunna identifiera signaler om misstänkta nya och allvarliga biverkningar av läkemedel samt bedöma om det eventuellt finns en ökad säkerhetsrisk och hur stor denna är. Arbetet med säkerhetsövervakning kan leda till att Läkemedelsverket vidtar åtgärder som leder till begränsad användning av ett läkemedel, omprövar godkännandet och i vissa fall drar in godkännandet för ett läkemedel.

Vid misstanke om ett säkerhetsproblem meddelas detta genom Läkemedelsverkets informationsskrift och webbsida samt, om nödvändigt, via tillägg till produktinformationen (produktresuméer och bipacksedlar).

Vid godkännandet av nya läkemedel är i regel endast de vanligaste biverkningarna kända. En efterföljande säkerhetsövervakning i form av biverkningsrapportering är därför av stor betydelse för att klargöra riskprofilen hos nya läkemedel som används av patienter.

För att följa upp läkemedel i användning vidtar Läkemedelsverket en rad olika åtgärder såsom fortlöpande granskning av nationella biverkningsrapporter, utredning och bedömning av periodiska säkerhetsrapporter från läkemedelsindustrin (dvs. från innehavare av godkännande för försäljning), medverkan i epidemiologiska studier, bevakning av den vetenskapliga litteraturen, inhämtning och bearbetning av biverkningsinforma-

tion från andra medlemsländer inom EU och från WHO samt konsultationer av ämnesexperter.

Den centrala utvärderingen av läkemedel i Europa utförs av CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) som är EMA:s vetenskapliga kommitté för humanläkemedel och består av representanter från de nationella läkemedelsmyndigheterna och ansvarar för den vetenskapliga utvärderingen av läkemedlen. Inom CHMP finns en specifik arbetsgrupp PhVWP (Pharmacovigilance Working Party) som arbetar med säkerhetsuppföljning av läkemedel. Representanter från Läkemedelsverket medverkar i PhVWP vid möten 2–3 dagar/månad för att diskutera nationella biverkningsfrågor och inhämta nya signaler om misstänkta läkemedelsbiverkningar. PhVWP kommer att ersättas av en kommitté för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel i och med ikraftträdandet av Europaparlamentets och rådets förordning (EU) nr 1235/2010 av den 15 december 2010 om ändring, när det gäller säkerhetsövervakning av humanläkemedel, av förordning (EG) nr 726/2004, och förordning (EG) nr 1394/2007 om läkemedel för avancerad terapi.

För att harmonisera arbetet med säkerhetsövervakningen av läkemedel inom EU, har kommissionen i samarbete med EMA utarbetat riktlinjer för säkerhetsövervakningen som publicerats i volym 9 i Läkemedelsregler inom Europeiska gemenskapen (Volume 9–Pharmacovigilance, Medicinal Products for Human use and Veterinary Medicinal Products).

Signaler om misstänkta läkemedelsbiverkningar genereras i Sverige från flera källor. Den som bedriver verksamhet inom hälso- och sjukvården samt veterinärer ska till Läkemedelsverket rapportera alla misstänkta biverkningar av nya läkemedel som inte står upptagna som "vanliga" biverkningar i FASS. Vidare ska samtliga allvarliga biverkningar, samtliga oföretsdda biverkningar samt sådana biverkningar som verkar öka i frekvens snarast inrapporteras.

Det finns även ett frivilligt system med rapportering från konsumenter på plats i Sverige.

Från den svenska hälso- och sjukvården inkommer årligen ca 3 000 biverkningsrapporter till Läkemedelsverket via regionala biverkningscentra. Data från biverkningsrapporterna matas in i det svenska biverkningsregistret, som förs av Läkemedelsverket (Swedis).

Inkomna biverkningsrapporter granskas av experter vid Läkemedelsverket. En bedömning görs om det kan föreligga ett orsakssamband mellan läkemedlet och den aktuella händelsen. Viktiga faktorer att ta hänsyn till vid denna bedömning är bland annat patientens bakomliggande sjukdom, samtidigt intag av andra läkemedel samt tidsförloppen för intaget och händelsen. I de fall ett samband mellan läkemedlet och den uppkomna händelsen har bedömts troligt eller möjligt är detta inte detsamma som att

ett orsakssamband mellan läkemedlet och den uppkomna biverkningen har säkerställts. I dessa fall kan ett orsakssamband inte uteslutas och behöver därför utredas vidare. Utifrån en enstaka rapport (det enskilda fallet) går det oftast inte att bedöma om en misstänkt biverkning har orsakats av läkemedelsbehandlingen. Sammanställning av liknande rapporter från Sverige eller andra länder i förhållande till försäljningen av läkemedlet samt utnyttjande av andra källor läggs även till grund för bedömningen. Samma underlag för bedömning gäller också för de biverkningsrapporter som redovisas av läkemedelsföretagen i de återkommande periodiska säkerhetsrapporterna.

6 Genomförande av direktiv 2010/84/EU

6.1 Utgångspunkter för genomförandet

Direktiv är rättsakter som EU-institutioner riktar till medlemsstaterna och som syftar till att få till stånd samordnade regler. Ett direktiv är bindande för medlemsstaterna när det gäller det resultat som ska uppnås genom direktivet, men överlåter till medlemsstaterna att bestämma form och tillvägagångssätt för genomförandet. Det innebär att medlemsstaterna inte är bundna av sådant som direktivets terminologi och systematik, om det avsedda resultatet uppnås med en annan terminologi och systematik.

EU-direktiv måste alltså överföras till nationella regler. Finns det redan nationella regler som uppfyller direktivets målsättning behövs inga särskilda åtgärder. Att medlemsstaterna själva väljer form och tillvägagångssätt innebär inte att alla nationella rättskällor får användas. Enligt huvudregeln ska EU-direktivet normalt sett uppfyllas genom någon form av författningsreglering. Däremot anses sådana rättskällor som förarbeten, praxis, sakens natur, doktrin m.m. i princip inte ensamma räcka till för att genomföra EU-rätten. Det är i allmänhet inte heller tillräckligt med en uppföljning genom allmänna råd, dvs. genom att en myndighet lämnar generella rekommendationer om hur svensk författning bör tillämpas för att direktivets krav ska uppfyllas. Detta kan för svensk del innebära att de delar av ett direktiv som kräver reglering i lag tas in i redan befintlig lagstiftning medan andra bestämmelser i direktivet kan införlivas genom föreskrifter meddelade av regeringen eller den myndighet som regeringen bestämmer.

6.2 System för säkerhetsövervakning

6.2.1 Säkerhetsövervakning hos Läkemedelsverket

Regeringens förslag: Läkemedelsverkets system för säkerhetsövervakning ska ha till syfte att samla in, registrera, lagra och vetenskapligt utvärdera uppgifter om misstänkta biverkningar av läkemedel som godkänts för försäljning. Vid utvärderingen ska i fråga om humanläkemedel beaktas även all tillgänglig information som kan ha betydelse för bedömningen av nyttan och riskerna med läkemedlen när det gäller användning som inte omfattas av de villkor som anges i godkännandet för försäljning och sådana biverkningar som har samband med exponering i arbetet.

Regeringens bedömning: Bestämmelserna i artiklarna 101.2–3, 102 första stycket a–e, 102 andra stycket, 106, 106a.2–4, 107a.1–2, och 107a.4–5 behöver inte genomföras i lag.

Bestämmelserna i artiklarna 101.4, 102 första stycket f, 103, 105, 107a.3, 107a.6, 111, 116, 117, 122.2 och 126a är uppfyllda genom gällande rätt eller föranleder inga krav på genomförandeåtgärder.

Promemorians förslag och bedömning: Överensstämmer delvis med regeringens förslag och bedömning. I promemorian fanns inget förslag om att det i 9 § läkemedelslagen (1992:859) skulle anges att vid utvärderingen ska i fråga om humanläkemedel beaktas även all tillgänglig information som kan ha betydelse för bedömningen av nyttan och riskerna med läkemedlen när det gäller användning som inte omfattas av de villkor som anges i godkännandet för försäljning och sådana biverkningar som har samband med exponering i arbetet.

Remissinstanserna: *Regionala etikprövningsnämnden i Linköping* och *Landstinget Östergötland* anser att det är ett viktigt steg i arbetet mot bättre läkemedelssäkerhet att utvidga definitionen av biverkning men att utvidgningen av begreppet är avsedd att leda till konsekvenser enligt direktivet som borde ha beskrivits mer utförligt. *Landstinget i Kalmar län* påtalar att utvidgningen av begreppet biverkning kommer att ha stor betydelse för organisationen av patientsäkerheten i hälso- och sjukvården. *Landstinget i Uppsala län* är positiv till att misstanke om biverkning ska föranleda rapportering. *Läkemedelsverket* anser att 9 § läkemedelslagen bör formuleras så att det avspeglar innehållet i artikel 101.1 om att reglerna omfattar användning utöver villkoren i godkännandet för försäljning och exponering i arbetet. Artiklarna 102a–e bör regleras på förordningsnivå.

Skälen för regeringens förslag och bedömning:

Bakgrund och ändringar i läkemedelslagen

Bestämmelser om säkerhetsövervakning hos medlemsstaterna och innehavarna av godkännanden för försäljning finns sedan tidigare i avdelning IX i Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel. Genom direktiv 2010/84/EU ersätts avdelning IX med nya bestämmelser om system för säkerhetsövervakning.

Med system för säkerhetsövervakning avses enligt artikel 1 ett system som används av innehavaren av godkännande för försäljning och medlemsstaterna för att fullgöra de uppgifter och ansvarsområden som anges i avdelning IX, och som är avsett för övervakning av godkända läkemedels säkerhet och upptäckt av ändringar i risk/nyttaförhållandet.

De artiklar i avdelning IX som rör medlemsstaternas system för säkerhetsövervakning ändrades senast genom Europaparlamentets och rådets direktiv 2004/27/EG av den 31 mars 2004 om ändring av direktiv 2001/83/EG om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel, vilket medförde ändringar i bl.a. 9 § läkemedelslagen. Enligt paragrafen ska Läkemedelsverket ansvara för ett system för säkerhetsövervakning, som har till syfte att samla in, registrera, lagra och vetenskapligt utvärdera uppgifter om biverkningar av läkemedel som godkänts för försäljning. Vad gäller humanläkemedel anges vidare att vid utvärderingen ska även beaktas all tillgänglig information om felaktig användning och missbruk av läkemedel som kan ha betydelse för bedömningen av nyttan och riskerna med läkemedlen. Regeringen har i 4 kap. läkemedelsförordningen (2006:272) meddelat kompletterande föreskrifter.

Genom direktiv 2010/84/EU finns reglerna om medlemsstaternas system för säkerhetsövervakning framförallt i de nya artiklarna 101–103 (allmänna bestämmelser om systemet för säkerhetsövervakning), 106 och 106a.2–4 (öppenhet och information) samt 107a (registrering och rapportering av misstänkta biverkningar). Innehållet i de nya artiklarna motsvarar till stora delar redan vad som framgår av 9 § läkemedelslagen och bestämmelser i läkemedelsförordningen.

9 § läkemedelslagen genomförde framförallt artikel 102 i dess lydelse enligt direktiv 2004/27/EG. Vid genomförandet uttalade regeringen att direktivets krav om system för säkerhetsövervakning i praktiken skulle genomföras genom att Läkemedelsverket upprättade ett sådant system och att detta var en så central del av Läkemedelsverkets verksamhet att den lämpligen skulle anges i lag (prop. 2005/06:70 s. 140). Denna bedömning gör sig alltjämt gällande och regleringen i 9 § läkemedelslagen bör därför

behållas. De nya kraven till följd av direktiv 2010/84/EU medför att paragrafen i vissa delar bör få ny lydelse.

I paragrafen anges i dag att syftet med systemet för säkerhetsövervakning är att samla in, registrera, lagra och vetenskapligt utvärdera uppgifter om biverkningar av läkemedel. Med biverkning avses enligt den nya definitionen i artikel 1 en skadlig och oavsedd reaktion på ett läkemedel. Tidigare definierades biverkning som en skadlig och oavsedd reaktion på ett läkemedel, som inträffar vid doser som normalt används på människor vid profylax, diagnos, behandling av sjukdomar eller för återställande eller korrigerande för att påverka fysiologiska funktioner. I direktiv 2010/84/EU används på flera ställen termen misstänkt biverkning. Således anges i artikel 107a.1 att medlemsstaterna ska rapportera alla misstänkta biverkningar och i artikel 102 att medlemsstaterna ska vidta olika åtgärder med anledning av misstänkta biverkningar. I skäl 5 i ingressen till direktivet sägs att misstanke om en biverkning av ett läkemedel bör vara skäl nog att rapportera och att termen misstänkt biverkning därför bör användas när det handlar om rapporteringsskyldighet. Även Läkemedelsverkets system för säkerhetsövervakning bör därför omfatta uppgifter om misstänkta biverkningar och 9 § läkemedelslagen bör ändras i enlighet härmed. Innebörden av termen misstänkt biverkning beskrivs i skäl 5 i ingressen som att ett orsakssamband mellan ett läkemedel och en biverkning åtminstone är en rimlig möjlighet. När termen misstänkt biverkning används utesluts inte redan bekräftade biverkningar. Syftet med ändringen är alltså inte att undanta sådana biverkningar utan att göra det mer tydligt att det inte krävs att biverkan är utredd eller bekräftad för att den ska beaktas inom systemet för säkerhetsövervakning.

Den ändrade lydelsen av 9 § läkemedelslagen som nu föreslås kommer även att gälla för veterinärmedicinska läkemedel. Enligt regeringens bedömning är detta förenligt med de krav som följer av Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/82/EG om upprättande av gemenskapsregler för veterinärmedicinska läkemedel. I artikel 73 i detta direktiv anges sålunda att medlemsstaterna ska ha ett system för säkerhetsövervakning för att säkerställa att lämpliga och harmoniserade föreskrifter avseende de veterinärmedicinska läkemedel som är godkända i gemenskapen antas, med beaktande av de uppgifter som framkommit om misstänkta biverkningar av veterinärmedicinska läkemedel vid normal användning.

I artikel 101.1 i dess lydelse enligt direktiv 2010/84/EU anges att den information som ska samlas in inom systemet för säkerhetsövervakning särskilt ska gälla biverkningar hos människor vid användning av ett läkemedel på de villkor som anges i godkännandet för försäljning men också vid användning som inte omfattas av de villkor som anges i

godkännandet för försäljning, samt de biverkningar som har samband med exponering i arbetet. *Läkemedelsverket* anser att 9 § läkemedelslagen bör formuleras så att det avspeglar innehållet i artikel 101.1 och att det bör framgå av paragrafen att reglerna vad avser humanläkemedel även omfattar användning utöver villkoren i godkännandet för försäljning och exponering i arbetet.

Termerna användning utöver villkoren i godkännandet för försäljning och exponering i arbetet är nya och används inte sedan tidigare i direktiv 2001/83/EG. Med exponering i arbetet avses t.ex. att en gravid kvinna får i sig ett fosterskadande ämne vid administreringen/hantering av cytostatika eller att en sjuksköterska får en allergisk reaktion när hon inandas antibiotika vid administrering till patient. Av skäl 17 i ingressen framgår att användning utöver villkoren i godkännandet för försäljning avser t.ex. överdosering, felanvändning, missbruk och medicineringsfel. Termen motsvarar alltså delvis vad som redan framgår av 9 § läkemedelslagen. Den nya termen omfattar dock fler användningssätt av ett läkemedel än vad som i dag framgår av läkemedelslagen. Termen är också tydligare i fråga om vilken användning av ett läkemedel som avses. Den ändrade lydelsen av artikel 101.1 hör även samman med den ändrade definitionen av biverkning. Mot denna bakgrund delar regeringen Läkemedelsverkets bedömning att de nya termerna bör användas i läkemedelslagen när det regleras vilken information om ett humanläkemedel som ska beaktas vid utvärderingen.

Risker rörande arbetsmiljö hanteras idag av Arbetsmiljöverket och det är sällsynt att sådana incidenter rapporteras till Läkemedelsverket (totalt finns 53 rapporter registrerade mellan åren 1978 och 2010). Den föreslagna formuleringen av 9 § läkemedelslagen innebär att sådana incidenter kan komma att rapporteras till Läkemedelsverket i ökad omfattning som då har att hantera dem i enlighet med regelverket. Ansvaret för risker i arbetsmiljö ska dock alltså åvila Arbetsmiljöverket. Någon förändring i ansvarsfördelningen mellan Läkemedelsverket och Arbetsmiljöverket är inte avsedd.

Artiklar som inte behöver genomföras i lag

De flesta av direktivets bestämmelser om medlemsstaternas system för säkerhetsövervakning har ett sådant tekniskt och detaljerat innehåll att de lämpligen bör genomföras på annan nivå än lag. I dag finns kompletterande bestämmelser om Läkemedelsverkets arbete med säkerhetsövervakning i framförallt läkemedelsförordningen.

I artikel 101.2 finns bestämmelser om att medlemsstaterna med hjälp av systemet för säkerhetsövervakning ska överväga alternativ för riskminimering och riskförebyggande samt genomföra regelbundna granskningar av systemet och rapportera resultatet till Europeiska kommissionen senast den 21 september 2013 och därefter varje år.

Enligt artikel 101.3 ska varje medlemsstat utse en behörig myndighet för säkerhetsövervakning.

I artikel 102 första stycket a–e finns bestämmelser av allmän karaktär om att medlemsstaterna ska

a) vidta alla lämpliga åtgärder för att uppmuntra patienter, läkare, farmaceuter och annan hälso- och sjukvårdspersonal att rapportera misstänkta biverkningar till den nationella behöriga myndigheten. I dessa uppgifter får organisationer som representerar konsumenter, patienter och hälso- och sjukvårdspersonal engageras i lämplig utsträckning,

b) underlätta patienternas rapportering genom att erbjuda alternativa rapporteringsformat utöver webbaserade format,

c) vidta alla lämpliga åtgärder för att erhålla exakta och kontrollerbara uppgifter till den vetenskapliga utvärderingen av rapporter om misstänkta biverkningar,

d) se till att allmänheten får viktig information i god tid om farhågor framkomna vid säkerhetsövervakning och som avser användning av ett läkemedel, genom offentliggörande på webbportalen och vid behov genom andra sätt att informera allmänheten,

e) genom insamling av information och vid behov genom uppföljning av rapporter om misstänkta biverkningar säkerställa att lämpliga åtgärder vidtas för att det klart ska gå att identifiera alla biologiska läkemedel som föreskrivs, lämnas ut eller säljs på deras territorium som är föremål för en rapport om misstänkt biverkning, med vederbörlig hänsyn till läkemedlets namn, i enlighet med artikel 1.20, och tillverkningsnummer.

Enligt artikel 102 andra stycket får medlemsstaterna vid tillämpning av första stycket leden a och e föreskriva särskilda krav för läkare, farmaceuter och annan hälso- och sjukvårdspersonal.

Artikel 106 innehåller bestämmelser om öppenhet och information i arbetet med säkerhetsövervakning. Bestämmelserna är nya och föreskriver att medlemsstaterna ska skapa en webbportal för läkemedel. Den nationella webbportalen ska vara kopplad till en europeisk webbportal som ska skapas hos Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA). Med begreppet kopplad torde avse att det ska finnas en länk. I punkterna a–e regleras vad som ska offentliggöras via webbportalen, bl.a. offentliga utredningsrapporter, produktresuméer och bipacksedlar.

Även artikel 106a innehåller bestämmelser om öppenhet och information. Den del av artikeln som innebär förpliktelse för innehavaren

av godkännandet för försäljning behandlas i avsnitt 6.2.2. I punkterna 2–4 finns bestämmelser som reglerar att medlemsstaterna ska utbyta information om säkerhetsövervakning som de fått från innehavaren av godkännandet för försäljning. I artikeln regleras även om ett samordningsförfarande inom unionen avseende information om aktiva substanser i läkemedel som är godkända i mer än en medlemsstat. I punkt 3 anges att medlemsstaterna ska vidta alla rimliga åtgärder för att enas om ett gemensamt informationsmeddelande och tidtabeller för spridning av meddelandena.

I artikel 107a.1–2 finns bestämmelser om att medlemsstaterna på lämpligt sätt ska engagera patienter och hälso- och sjukvårdspersonal i uppföljningen av rapporter om misstänkta biverkningar som de mottar samt se till att sådana rapporter får lämnas genom de nationella webbportalerna för läkemedel eller på annat sätt. Vidare anges att när rapporten lämnats in av en innehavare av godkännande för försäljning får medlemsstaten även involvera innehavaren i uppföljning av rapporten.

I artikel 107a.4 finns bestämmelser om att medlemsstaterna på elektronisk väg ska lämna rapporter om allvarliga misstänkta biverkningar till Eudravigilance-databasen inom 15 dagar efter mottagande och lämna rapporter om icke allvarliga misstänkta biverkningar inom 90 dagar efter mottagande (unionens databas för säkerhetsövervakning och nätverk för databehandling). Vidare anges att innehavare av godkännande för försäljning ska ha tillgång till rapporterna genom Eudravigilance-databasen.

Enligt artikel 107a.5 ska medlemsstaterna se till att rapporter om misstänkta biverkningar som uppkommit på grund av ett fel förknippat med användningen av ett läkemedel som de får kännedom om görs tillgängliga för Eudravigilance-databasen och för alla myndigheter, organ, organisationer och/eller institutioner som ansvarar för patientsäkerhet i den medlemsstaten. Vidare ska de se till att de myndigheter som ansvarar för läkemedel i den medlemsstaten får information om alla misstänkta biverkningar som någon annan myndighet i den medlemsstaten får kännedom om. Dessa rapporter ska identifieras på lämpligt sätt i de blanketter som avses i artikel 25 i Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 726/2004 om inrättande av gemenskapsförfaranden för godkännande av och tillsyn över humanläkemedel och veterinärmedicinska läkemedel samt om inrättande av en europeisk läkemedelsmyndighet.

Artiklar som är uppfyllda genom gällande rätt eller inte kräver ett genomförande

Delar av direktivets bestämmelser om medlemsstaternas system för säkerhetsövervakning bedöms redan vara genomförda i svensk rätt eller kräver inte någon reglering.

Artikel 101.4 riktar sig till kommissionen. Artikel 102 första stycket uppmanar till effektiva, proportionella och avskräckande sanktioner för innehavare som åsidosätter sina skyldigheter. Läkemedelsverkets möjlighet att vidta sanktioner m.m. regleras i 24 § läkemedelslagen. Enligt paragrafen får Läkemedelsverket meddela de förelägganden och förbud som behövs för efterlevnaden av lagen och föreskrifter och villkor som har meddelats med stöd av lagen. Ett sådant beslut om föreläggande eller förbud får förenas med vite. Mot denna bakgrund bedöms direktivets krav redan vara genomfört.

Enligt artikel 103 får en medlemsstat delegera alla uppgifter som den åläggs om säkerhetsövervakning till en annan medlemsstat. Denna möjlighet medför en resurssamordning inom säkerhetsövervakningssystemet då ett annat land kan besitta såväl bättre kunskap som mer dokumentation om ett visst läkemedel. Kommissionen, EMA och övriga medlemsstater ska informeras om delegeringen. Mellanstatliga avtal om delegering av arbete ska göras i form av regeringsbeslut och artikel 103 föranleder därför inte någon reglering.

Artikel 105 första stycket har sin motsvarighet i artikel 102a i dess lydelse enligt direktiv 2004/27/EG om att de behöriga myndigheterna ska kontrollera förvaltningen av de medel som avsatts till bl.a. säkerhetsövervakning för att säkerställa deras oberoende. Vid genomförandet av direktiv 2004/27/EG bedömde regeringen att bestämmelsen torde sakna relevans i Sverige, eftersom det här i landet är Läkemedelsverket som ensamt svarar för säkerhetsövervakningen i den utsträckning denna är finansierad av statliga medel (prop. 2005/06:70 s. 140). Denna bedömning gör sig alltså gällande. Andra stycket i artikel 105 är ny reglering och anger att första stycket inte ska utgöra hinder för nationella behöriga myndigheter att ta ut avgifter. Läkemedelsverket har med stöd av läkemedelslagen rätt att ta ut avgifter för vissa ärenden. Vilka avgifter Läkemedelsverket har rätt att ta ut regleras i förordningen (2010:1167) om avgifter för den statliga kontrollen av läkemedel. Någon ytterligare reglering är inte nödvändig.

Artikel 107a.3, som anger att medlemsstaterna ska samarbeta med bl.a. innehavarna av godkännande för försäljning i sökandet efter kopior av rapporter om misstänkta biverkningar, bedöms genomförd genom bestämmelserna i 4 och 5 §§ förvaltningslagen (1986:223) om myndig-

heters serviceskyldighet. Enligt 2 kap. 1 § läkemedelsförordningen ska Läkemedelsverket fullgöra de skyldigheter att lämna ut bl.a. uppgifter eller handlingar som ankommer på medlemsstater enligt direktiv 2001/83/EG.

Artikel 107a.6, som anger att om det inte är motiverat på grunder som hör samman med säkerhetsövervakning får enskilda medlemsstater inte införa ytterligare krav på innehavare av godkännande för försäljning beträffande rapportering av misstänkta biverkningar, bedöms inte föranleda någon särskild reglering.

Det sker ändringar av artikel 111 som reglerar den behöriga myndighetens arbete med tillsyn. Bestämmelser om tillsyn finns i 23–24 §§ läkemedelslagen. Kompletterande bestämmelser finns i läkemedelsförordningen. Enligt 23 § läkemedelslagen har Läkemedelsverket tillsyn över efterlevnaden av bl.a. lagen och direktiv 2001/83/EG. Enligt 24 § läkemedelslagen har Läkemedelsverket rätt att på begäran få de upplysningar och handlingar som behövs för tillsynen och får meddela förelägganden och förbud. Vidare anges att Läkemedelsverket för tillsynen har rätt till tillträde till bl.a. områden, lokaler och andra utrymmen som används i samband med tillverkning eller annan hantering av läkemedel. Ny bestämmelse i artikel 111 är att den behöriga myndigheten i samarbete med EMA ska se till att de rättsliga kraven i fråga om läkemedel uppfylls. Samarbetet ska bestå i att den behöriga myndigheten delar information om såväl planerade som genomförda inspektioner med EMA. Det anges även att den behöriga myndigheten ska genomföra inspektioner med befogenhet att inspektera master file för systemet för säkerhetsövervakning. Läkemedelsverkets informationsskyldighet enligt direktivet bedöms vara genomfört genom 2 kap. 1 § läkemedelsförordningen. Även i övrigt bedöms artikelns innehåll vara genomfört genom regleringen i läkemedelslagen.

I artikel 111.3 föreskrivs om nya regler om vad den rapport som den behöriga myndigheten ska ta fram efter en inspektion ska innehålla. I 7 kap. 3 § läkemedelsförordningen regleras redan att Läkemedelsverket ska upprätta en sådan rapport och att rapporten bl.a. ska innehålla uppgift om huruvida tillverkaren följer de krav som gäller för verksamheten. Av artikel 111.7 framgår att vissa uppgifter ska föras in i unionsdatabasen. Även denna artikel bedöms vara genomförd genom 2 kap. 1 § läkemedelsförordningen. I artikel 111 införs en ny punkt 8. I punkten anges att den behöriga myndigheten ska uppmärksamma innehavaren av godkännandet för försäljning på bristerna och ge vederbörande tillfälle att lämna synpunkter. Den behöriga myndigheten ska även kunna vidta åtgärder samt underrätta andra medlemsstater, EMA och kommissionen. Denna bestämmelse bedöms vara genomförd genom bestämmelserna i 10–12 §§ och 23–24 §§ läkemedelslagen samt 2 kap. 1 § läkemedelsförordningen.

I artikel 116, som reglerar när de behöriga myndigheterna ska tillfälligt återkalla, upphäva eller ändra ett godkännande för försäljning, sker framförallt språkliga ändringar och ändrade hänvisningar till artiklar. Det görs samtidigt ett tillägg om att åtgärder får vidtas även när läkemedlets kvalitativa och kvantitativa sammansättning inte överensstämmer med den uppgivna. Ändringarna av artikel 116 bedöms omfattas av 12 § läkemedelslagen som reglerar Läkemedelsverkets möjlighet att tillfälligt återkalla, upphäva eller ändra ett godkännande.

Artikel 117, som reglerar förbud och indragning av läkemedel, ändras dels språkligt, dels genom att det föreskrivs att ett läkemedel som tidigare tillhandahållits men förbjudits eller tillfälligt dragits tillbaka från marknaden undantagsvis får tillåtas lämnas ut till patienter som redan står under behandling av läkemedlet. Skälet till detta är att det i vissa fall kan vara olämpligt eller till och med farligt att avbryta en pågående behandling av ett läkemedel även om detta inte är tillåtet för nyinsättning. Huvudregeln i läkemedelslagen är att ett läkemedel får säljas först sedan det godkänts för försäljning, registrerats eller omfattas av ett erkännande av ett godkännande eller en registrering. I 5 § tredje stycket läkemedelslagen anges dock att ett tillstånd till försäljning får lämnas även i andra fall om det finns särskilda skäl. Enligt 3 kap. 18 § läkemedelsförordningen får sådant tillstånd lämnas för att tillgodose särskilda behov av läkemedlet. Genom bestämmelsen kan Läkemedelsverket bevilja s.k. licenser, men reglerna är också avsedda att tillämpas om det skulle finnas behov av att meddela undantagsbeslut i fråga om icke godkända läkemedel, om t.ex. det är olämpligt att avbryta en pågående behandling eller en oväntad epidemi skulle inträffa. Läkemedelsverket har utfärdat föreskrifter om tillstånd till försäljning av icke godkänt läkemedel. Artikeln bedöms således redan vara genomförd.

I artikel 122.2 regleras att medlemsstaterna på begäran ska skicka de inspektionsrapporter som avses i artikel 111.3 till EMA eller behörig myndighet i annan medlemsstat. Inte heller denna artikel bedöms medföra någon ytterligare reglering utan omfattas av Läkemedelsverkets informationsskyldighet enligt 2 kap. 1 § läkemedelsförordningen.

Det sker vissa ändringar i artikel 126a. Artikeln är fakultativ och möjliggör för en medlemsstat att av motiverade folkhälsoskäl tillåta att ett läkemedel, trots att det saknas godkännande för försäljning eller inlämnad ansökan, släpps ut på marknaden. Det finns vidare bestämmelser i artikeln för hur medlemsstaten ska förfara om möjligheten utnyttjas. Det är dessa förfaranderegler som nu ändras. Artikel 126a är främst tänkt för mindre marknader där ansökan om godkännande för försäljning av ett läkemedel inte lämnats in. När denna artikel infördes genom direktiv 2004/27/EG ansåg regeringen inte att det skulle ske några lagändringar till följd av

artikeln. I förarbetena anfördes att en bestämmelse som möjliggjorde godkännande av ett läkemedel utan ansökan förutsatte en genomgripande analys av behovet och utformningen av en sådan bestämmelse (prop. 2005/06:70 s. 157). Regeringen vidhåller denna bedömning och anser inte heller nu att det ska införas någon sådan bestämmelse.

6.2.2 Säkerhetsövervakning hos innehavaren av ett godkännande för försäljning

Regeringens förslag: Den som har fått ett läkemedel godkänt ska ha ett system för säkerhetsövervakning och som ett led i säkerhetsövervakningen av det läkemedel som har godkänts registrera, lagra, utvärdera och rapportera information om misstänkta biverkningar.

Det ska krävas att den sakkunnige även är verksam i Europeiska ekonomiska samarbetsområdet.

Information som en innehavare av ett godkännande lämnar till allmänheten om säkerhetsrisker vid användningen av ett läkemedel ska redovisas på ett objektivt sätt och får inte vara vilseledande. Om informationen avser ett humanläkemedel ska den även lämnas till Europeiska kommissionen och Europeiska läkemedelsmyndigheten senast i samband med att allmänheten informeras.

Regeringens bedömning: Bestämmelserna i artiklarna 104.2, 104.3 första stycket b–e, 104a.1–3 och 107.1–5 behöver inte genomföras i lag.

Bestämmelserna i artiklarna 104.4 och 104a.4 är uppfyllda genom gällande rätt eller föranleder inga krav på genomförandeåtgärder.

Promemorians förslag och bedömning: Överensstämmer delvis med regeringens förslag och bedömning. I promemorian fanns inget förslag om att det av 9 a § läkemedelslagen ska framgå att den som har fått ett läkemedel godkänt ska ha ett system för säkerhetsövervakning. I promemorian föreslogs att det ska regleras i lag att den som har fått ett läkemedel godkänt vetenskapligt ska utvärdera information om misstänkta biverkningar av läkemedel. I promemorian fanns inget förslag om att information som en innehavare av ett godkännande av ett humanläkemedel lämnar till allmänheten även ska lämnas till Europeiska kommissionen och Europeiska läkemedelsmyndigheten senast i samband med att allmänheten informeras. 9 a och 9 c §§ läkemedelslagen har fått en annan språklig utformning jämfört med promemorians förslag.

Remissinstanserna: *Regionala etikprövningsnämnden i Linköping* och *Landstinget Östergötland* påtalar att utvidgningen av begreppet biverkning är avsedd att leda till konsekvenser enligt direktivet som borde ha beskrivits mer utförligt. *Landstinget i Uppsala län* är positiv till att även misstanke om biverkning ska föranleda rapportering. *Läkemedelsverket* anser att begreppet ”system för säkerhetsövervakning” bör användas i 9 a § läkemedelslagen för att återspegla artikel 104.1 korrekt och korrespondera med artikel 101.1 första stycket samt 9 § läkemedelslagen. Verket anser vidare att det inte är nödvändigt att i svensk rätt genomföra artikel 104.4 som reglerar att de behöriga myndigheterna får begära att en kontaktperson för säkerhetsfrågor utses. Verket påtalar att det i promemorian inte har utvecklats om förslaget att det ska göras en vetenskaplig utvärdering är förenligt med det veterinärmedicinska regelverket. *Landstinget i Kalmar län* anser att det är bra att begreppet biverkning byts ut i 9 c § läkemedelslagen och att paragrafen i stället omfattar säkerhetsövervakning. *Svenska Diabetesförbundet* anser att direktivets förslag att utvidga begreppet biverkan till att även omfatta användning som inte omfattas av de villkor som anges i godkännandet för försäljning är bra samt att det är en stor fördel att det räcker med att man misstänker att ett läkemedel vållat skada för att göra en biverkningsrapportering.

Ett utkast till lagrådsremiss har lämnats för synpunkter till Läkemedelsverket som inte haft något att erinra mot att det inte i lag regleras att den som har fått ett läkemedel godkänt vetenskapligt ska utvärdera information om misstänkta biverkningar av läkemedel. Läkemedelsverket har inte heller haft någon erinran mot förslaget att det av 9 c § bör framgå att information som en innehavare av ett godkännande av ett humanläkemedel lämnar till allmänheten även ska lämnas till Europeiska kommissionen och Europeiska läkemedelsmyndigheten senast i samband med att allmänheten informeras.

Skälen för regeringens förslag och bedömning:

Bakgrund och ändringar i läkemedelslagen

I likhet med vad som gäller för säkerhetsövervakning hos Läkemedelsverket infördes i samband med genomförandet av direktiv 2004/27/EG bestämmelser i svensk rätt om säkerhetsövervakning hos innehavaren av godkännandet för försäljning. De grundläggande skyldigheterna för innehavarna regleras i 9 a–c §§ läkemedelslagen. Regeringen har i 4 kap. läkemedelsförordningen meddelat kompletterande föreskrifter. Den

närmare regleringen finns dock främst i föreskrifter som meddelats av Läkemedelsverket.

Genom direktiv 2010/84/EU finns bestämmelser om innehavarens system för säkerhetsövervakning huvudsakligen i artiklarna 104 och 104a (allmänna bestämmelser) samt 106a (öppenhet och information), 107 (registrering och rapportering av misstänkta biverkningar) och 107b (periodiska säkerhetsrapporter). Artikel 107b behandlas i avsnitt 6.8.

Enligt 9 a § läkemedelslagen ska den som fått ett läkemedel godkänt följa utvecklingen på läkemedelsområdet och inom ramen för godkännandet ändra läkemedlet om det behövs samt som ett led i säkerhetsövervakningen av det läkemedel som godkänts registrera, lagra, utvärdera och rapportera information om biverkningar av läkemedlet i enlighet med vad som föreskrivs av regeringen eller den myndighet regeringen bestämmer. Paragrafen genomförde bl.a. artikel 104 i dess lydelse enligt direktiv 2004/27/EG. Genom direktiv 2010/84/EU ändras artikel 104 i flera avseenden vilket föranleder att 9 a § läkemedelslagen delvis bör få en ny lydelse.

Enligt artikel 104.1 ska innehavaren av godkännandet för försäljning ha ett system för säkerhetsövervakning för att fullgöra sin säkerhetsövervakning, motsvarande systemet för säkerhetsövervakning i den relevanta medlemsstaten i enlighet med artikel 101.1. Med ett system för säkerhetsövervakning avses enligt definitionen i artikel 1 ett system för att fullgöra de uppgifter och ansvarsområden som anges i avdelning IX i direktivet, och som är avsett för övervakning av godkända läkemedels säkerhet och upptäckt av ändringar i risk/nyttaförhållandet. Att innehavaren av godkännandet för försäljning ska ha ett system för säkerhetsövervakning har inte tidigare angetts i artikeln. Ändringen bedöms dock främst vara ett förtydligande eftersom de krav om säkerhetsövervakning som följer av direktiv 2001/83/EG förutsätter att innehavaren har ett system för att kunna fullgöra kraven (jfr prop. 2005/06:70 s. 251). *Läkemedelsverket* anser att termen system för säkerhetsövervakning bör användas i 9 a § läkemedelslagen för att bättre återspegla artikeln och korrespondera med artikel 101 (som reglerar att medlemsstaterna ska ha ett system för säkerhetsövervakning). Regeringen instämmer i denna bedömning. Det bör således i 9 a § förtydligas att den som har fått ett läkemedel godkänt ska ha ett system för säkerhetsövervakning. I paragrafen kommer liksom tidigare de skyldigheter som åligger en innehavare av ett godkännande när det gäller systemet för säkerhetsövervakning att preciseras. Den ändrade lydelsen är även tillämplig på veterinärmedicinska läkemedel vilket bedöms förenligt med de krav som följer av direktiv 2001/82/EG om gemenskapsregler för veterinärmedicinska läkemedel. Även om det i artikel 75 i direktiv

2001/82/EG inte uttryckligen anges att en innehavare av godkännande av ett veterinärmedicinskt läkemedel ska ha ett system för säkerhetsövervakning förutsätter kraven i direktivet att innehavaren har ett sådant system för att kunna fullgöra sina skyldigheter. Genom artikel 75 åläggs en innehavare av ett veterinärmedicinskt läkemedel en rad skyldigheter vad avser insamling, registrering, analys och rapportering av uppgifter om biverkningar. Innehavarnas skyldigheter förutsätter även att de till stor del har kvar den dokumentation av biverkningar som de upprättat under i princip hela den tid då försäljning av läkemedlet är aktuell (jfr prop. 2005/06:70 s. 142). I artikel 75 regleras även att en innehavare av ett veterinärmedicinskt läkemedel i vissa fall ska göra en vetenskaplig utvärdering av läkemedlets risk/nyttaförhållandet.

Enligt artikel 107.1, i dess lydelse enligt direktiv 2010/84/EU, ska en innehavare av godkännande för försäljning registrera alla sådana misstänkta biverkningar i unionen eller i tredjeland som de får kännedom om, oavsett om de rapporteras spontant av patienterna eller hälso- och sjukvårdspersonal eller om de inträffar i samband med en studie efter det att produkten godkänts. Med biverkning avses enligt definitionen i artikel 1 en skadlig och oavsedd reaktion på ett läkemedel. I skäl 5 i ingressen till direktivet sägs att misstanke om en biverkning av ett läkemedel bör vara skäl nog att rapportera och att termen misstänkt biverkning därför bör användas när det handlar om rapporterings-skyldighet. Det föreslås därför att 9 a § läkemedelslagen ändras i enlighet härmed. Innebörden av begreppet misstänkt biverkning beskrivs i skäl 5 i ingressen som att ett orsakssamband mellan ett läkemedel och en biverkning åtminstone är en rimlig möjlighet. När begreppet misstänkt biverkning används utesluts inte redan bekräftade biverkningar. Syftet med ändringen är alltså inte att undanta sådana biverkningar utan att göra det tydligt att det inte krävs att biverkan är utredd eller bekräftad för att den ska beaktas.

Den ändrade lydelsen av 9 a § läkemedelslagen kommer att gälla även för veterinärmedicinska läkemedel. Enligt regeringens bedömning är detta förenligt med de krav som följer av direktiv 2001/82/EG om gemenskapsregler för veterinärmedicinska läkemedel. Sålunda anges i artikel 75.1 i direktiv 2001/82/EG att innehavaren av godkännandet för försäljning bl.a. ska föra detaljerade register över samtliga misstänkta biverkningar.

I promemorian föreslogs att det av 9 a § läkemedelslagen ska framgå att den som fått ett läkemedel godkänt som ett led i säkerhetsövervakningen ska göra en vetenskaplig utvärdering av informationen. Idag anges i paragrafen att det enbart ska göras en utvärdering av informationen i enlighet med vad som föreskrivs av regeringen eller den myndighet regeringen bestämmer. *Läkemedelsverket* har påtalat att det i promemorian inte har

utvecklats om förslaget är förenligt med det veterinärmedicinska regelverket. Den föreslagna lydelsen är ett genomförande av artikel 104.2 första stycket. Enligt artikeln ska innehavaren av godkännandet för försäljning med hjälp av det system för säkerhetsövervakning som avses i punkt 1 göra en vetenskaplig utvärdering av all information. Någon motsvarande bestämmelse finns inte för veterinärmedicinska läkemedel. Begreppet vetenskaplig utvärdering torde innebära ett krav på en viss standard på utvärderingen. Enligt regeringens bedömning är det tillräckligt att den vetenskapliga utvärdering som en innehavare enligt direktiv 2010/84/EU ska göra av ett humanläkemedel regleras på annan nivå än lag. Läkemedelsverket har vid underhandskontakt inte haft någon erinran mot denna bedömning.

Enligt 9 b § läkemedelslagen är den som fått ett läkemedel godkänt skyldig att till sitt förfogande ha en sakkunnig med tillräcklig kompetens som fortlöpande ansvarar för säkerhetsövervakning av läkemedlet. I paragrafen anges vidare att den sakkunnige ska vara bosatt i Europeiska ekonomiska samarbetsområdet. Denna reglering genomförde artikel 103 i dess lydelse enligt direktiv 2004/27/EG som anger att den kvalificerade personen ska vara hemmahörande i gemenskapen. Motsvarande bestämmelse finns för veterinärmedicinska läkemedel i artikel 74 i direktiv 2001/82/EG om upprättande av gemenskapsregler för veterinärmedicinska läkemedel. I förarbetena till 9 b § läkemedelslagen anges att termen hemmahörande i allt väsentligt torde motsvara det svenska bosättningsbegreppet (prop. 2005/06:70 s. 141). Genom direktiv 2010/84/EU finns närmare bestämmelser om sakkunnig i artikel 104.3 andra stycket. Enligt artikeln ska den kvalificerade personen uppehålla sig och vara verksam i unionen. Vad gäller lokutionen uppehålla sig framgår av andra översättningar att det inte är fråga om någon ändring i förhållande till direktiv 2004/27/EG. Den sakkunnige ska således alltså vara bosatt inom EES-området. Däremot anger direktiv 2010/84/EU att den sakkunnige även ska vara verksam i unionen. Det bör därför göras ett sådant tillägg till 9 b § läkemedelslagen. Att den sakkunnige även ska vara verksam inom EES-området torde framförallt vara ett förtydligande av gällande rätt och innebära att denne måste ha kunskap om det regelverk om säkerhetsövervakning som gäller inom EES-området. Den nya lydelsen av 9 b § läkemedelslagen kommer även att gälla för veterinärmedicinska läkemedel. Eftersom det är fråga om ett förtydligande av krav som även finns i direktiv 2001/82/EG bedöms regleringen vara förenlig med det veterinärmedicinska regelverket.

Enligt 9 c § läkemedelslagen ska information om biverkningar som en innehavare av ett godkännande lämnar till allmänheten redovisas på ett objektivt sätt och får inte vara vilseledande. Vidare anges att sådan

information även ska lämnas till Läkemedelsverket senast i samband med att allmänheten informeras. Bestämmelsen genomförde artikel 104.9 i dess lydelse enligt direktiv 2004/27/EG (prop. 2005/06:70 s. 143 f.). I artikeln används dock inte begreppet information om biverkningar utan information som rör säkerhetsövervakning, som bedöms vara ett vidare begrepp än biverkningar. Liknande krav om informationsskyldighet för en innehavare av ett godkännande finns nu i artikel 106a.1 i dess lydelse enligt direktiv 2010/84/EU. Enligt artikeln ska innehavaren av godkännandet för försäljning så snart denne har för avsikt att offentliggöra ett meddelande om eventuella farhågor framkomna vid säkerhetsövervakning och som avser användning av ett läkemedel och i alla händelser samtidigt som eller innan meddelandet offentliggörs, ska han eller hon vara skyldig att informera de nationella behöriga myndigheterna, EMA och kommissionen. Även i denna artikel anges att reglerna gäller information som rör säkerhetsövervakning. Det föreslås därför att 9 c § läkemedelslagen förtydligas så att paragrafen gäller information om säkerhetsrisker. Exempelvis kan innehavaren av ett godkännande tänkas vilja informera om att en förändring av risk/nyttaförhållandet, till följd av en analys, har förändrats. Den nya lydelsen kommer även att gälla för veterinärmedicinska läkemedel. Även i artikel 75.8 i direktiv 2001/82/EG om gemenskapsregler för veterinärmedicinska läkemedel används termen information som rör säkerhetsövervakningen. Den föreslagna lydelsen av 9 c § läkemedelslagen bedöms således vara förenlig med direktiv 2001/82/EG.

En nyhet i artikel 106a.1 i dess lydelse enligt direktiv 2010/84/EU är att innehavaren av godkännandet för försäljning senast i samband med att information om säkerhetsövervakning lämnas till allmänheten även ska informera kommissionen och EMA. Enligt direktiv 2004/27/EG är det enbart de nationella behöriga myndigheterna som innehavaren behöver informera. Den utvidgade informationsskyldigheten bör framgå av 9 c § läkemedelslagen. Läkemedelsverket har vid underhandskontakt inte haft någon erinran mot denna bedömning.

Artiklar som inte behöver genomföras i lag

De flesta av artiklarna om säkerhetsövervakning hos innehavaren av ett godkännande för försäljning har sådant tekniskt och detaljerat innehåll att de lämpligen bör genomföras på annan nivå än lag. I dag finns vissa kompletterande bestämmelser om innehavarens arbete med säkerhets-

övervakning i läkemedelsförordningen. De flesta av bestämmelserna finns dock i föreskrifter som har meddelats av Läkemedelsverket.

Enligt artikel 104.2 ska innehavaren av godkännandet för försäljning med hjälp av systemet för säkerhetsövervakning göra en vetenskaplig utvärdering av all information, överväga alternativ för riskminimering och riskförebyggande samt vidta åtgärder vid behov. Innehavaren ska genomföra regelbundna granskningar av systemet och lägga in information om huvudresultaten av granskningen i master file för systemet för säkerhetsövervakning och, på grundval av granskningsresultatet, se till att en plan för korrigerande åtgärder upprättas och genomförs. Så snart de korrigerande åtgärderna är fullständigt genomförda får denna information tas bort.

I artikel 104.3 första stycket regleras bl.a. att som en del av systemet för säkerhetsövervakning ska innehavaren av godkännandet för försäljning

b) upprätthålla och på begäran tillhandahålla en master file för systemet för säkerhetsövervakning,

c) ha ett riskhanteringssystem för varje läkemedel,

d) övervaka resultatet av de åtgärder för att minimera riskerna som ingår i riskhanteringsplanen eller som är villkor för godkännande för försäljning enligt artikel 21a, 22 eller 22a,

e) uppdatera riskhanteringssystemet och övervaka säkerhetsdata för att avgöra om det finns nya eller förändrade risker eller om det har skett ändringar i risk/nyttaförhållandet i fråga om läkemedlen.

Av artikel 104a.1 framgår att, utan att det påverkar tillämpningen av punkterna 2, 3 och 4 i artikeln, ska innehavare av godkännande för försäljning som har beviljats före den 21 juli 2012, genom undantag från artikel 104.3 c, inte åläggas att ha ett riskhanteringssystem för varje läkemedel. Enligt artikel 104a.2–3 får den nationella behöriga myndigheten dock kräva att innehavaren ska ha ett sådant riskhanteringssystem, vid farhågor om att risk/nyttaförhållandet för ett godkänt läkemedel kan påverkas.

Enligt artikel 107.1 ska en innehavare av godkännande för försäljning registrera alla misstänkta biverkningar i unionen eller i tredjeland som de får kännedom om, oavsett om de rapporteras spontant av patienterna eller hälso- och sjukvårdspersonal, eller om de inträffar i samband med en studie efter det att produkten godkänts. Innehavaren ska se till att rapporterna finns tillgängliga på en och samma plats i unionen.

Av artikel 107.2 framgår att en innehavare av godkännande för försäljning inte får vägra att beakta rapporter om misstänkta biverkningar som lämnats elektroniskt eller på annat lämpligt sätt av patienter och hälso- och sjukvårdspersonal.

I artikel 107.3 finns bestämmelser om att innehavaren ska lämna information om alla misstänkta allvarliga biverkningar till Eudravigilance-databasen inom 15 dagar efter det att innehavaren fått kännedom om händelsen och inom 90 dagar om det avser misstänkta icke allvarliga biverkningar. Vidare anges att när det gäller läkemedel som innehåller aktiva substanser som avses i den förteckning över publikationer som bevakas av EMA enligt artikel 27 i förordning (EG) nr 726/2004, ska innehavaren inte vara skyldig att rapportera misstänkta biverkningar till databasen som registrerats i den förtecknade medicinska litteraturen, men de ska bevaka all annan medicinsk litteratur och rapportera alla misstänkta biverkningar.

Enligt artikel 107.4 ska innehavaren upprätta förfaranden i syfte att erhålla exakta och kontrollerbara uppgifter till den vetenskapliga utvärderingen av rapporter om misstänkta biverkningar och samla in uppföljande information om rapporterna och sända till Eudravigilance-databasen. Enligt artikel 107.5 ska innehavaren samarbeta med EMA och medlemsstaterna i sökandet efter kopior av rapporter om misstänkta biverkningar.

Artiklar som är uppfyllda genom gällande rätt eller inte kräver ett genomförande

Delar av artiklarna i direktivet om innehavarnas arbete med säkerhetsövervakning bedöms redan vara genomförda i svensk rätt eller inte kräva någon reglering. Artikel 104.4 är fakultativ och anger att de nationella behöriga myndigheterna får begära att en kontaktperson för säkerhetsövervakningsfrågor utses på nationell nivå som ska rapportera till den behöriga personen som ansvarar för säkerhetsövervakningen. Regeringen delar *Läkemedelsverkets* bedömning att en sådan kontaktperson inte är nödvändig varför artikeln inte föranleder något genomförande.

Artikel 104a.4 innehåller bestämmelser om att den behöriga myndigheten ska kunna ändra ett godkännande för försäljning som har beviljats före den 21 juli 2012 och förena det med villkor om att ha ett riskhanteringssystem som avses i artikel 104.3 c. Möjligheten att ändra ett godkännande är genomfört genom 10–12 §§ läkemedelslagen.

6.3 Förnyat godkännande

Regeringens förslag: Tidpunkten för när ansökan om förnyelse av ett godkännande av ett humanläkemedel senast ska ha kommit in till Läke-medelsverket ska ändras från sex till nio månader innan godkännandet upphör att gälla.

Regeringens bedömning: En ansökan om förnyelse av ett veterinärmedicinskt läkemedel ska alltjämt ha kommit in till Läke-medelsverket senast sex månader innan godkännandet upphör att gälla. Övriga delar av artikel 24 behöver inte genomföras i lag.

Promemorians förslag och bedömning: Överensstämmer i sak med regeringens förslag och bedömning.

Remissinstanserna: *Läkemedelsverket* anför följande. I artikel 24.3 har texten ”inbegripet exponering av ett otillräckligt antal patienter” lagts till. 8 e § läkemedelslagen bör ändras i enlighet med detta. Alternativt bör det i förarbetena till bestämmelsen tydligare anges att bestämmelsen i sin nuvarande utformning omfattar detta tillägg.

Skälen för regeringens förslag och bedömning: Enligt 8 e § läkemedelslagen gäller ett godkännande för försäljning i fem år. Därefter kan förnyelse av godkännandet beslutas genom att Läke-medelsverket gör en ny bedömning på grundval av en uppdaterad dokumentation, som innehavaren av godkännandet ska ge in till Läke-medelsverket minst sex månader innan det ursprungliga godkännandet upphör att gälla. Vilken dokumentation som ska bifogas en ansökan om förnyelse av ett godkännande framgår av Läke-medelsverkets föreskrifter (LVFS 2006:11) om godkännande av läkemedel för försäljning m.m. Huvudregeln enligt 8 e § läkemedelslagen är att det förnyade godkännandet fortsättningsvis ska gälla utan tidsbegränsning. Om säkerhetsskäl motiverar det, ska godkännandet dock på nytt tidsbegränsas till fem år.

8 e § läkemedelslagen utgör ett genomförande av artikel 24 i dess lydelse enligt direktiv 2004/27/EG (prop. 2005/06:70 s. 107 f.). Artikel 24 punkt 2 och 3 ändras nu och ersätts delvis med nya bestämmelser.

Enligt punkt 2 andra stycket ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna en konsoliderad version av dokumentation vad avser kvalitet, säkerhet och effekt, inklusive en utvärdering av uppgifterna i rapporter om misstänkta biverkningar och periodiska säkerhetsrapporter som lämnats i enlighet med avdelning IX, och information om alla ändringar som införts efter det att godkännandet för försäljning beviljats, minst nio månader innan godkännandet för försäljning upphör att gälla. En nyhet i artikeln till följd av direktiv 2010/84/EU är att dokumentationen

ska ges in minst nio månader innan godkännandet upphör att gälla i stället för sex månader som gällt tidigare. Skälet till att tiden förlängs är att sex månader i praktiken visat sig vara för kort tid för den handläggande myndigheten. Direktivet kräver således en lagändring i denna del. Direktivet gäller endast humanläkemedel varför den ändrade tidsfristen inte gäller för ett veterinärmedicinskt läkemedel.

I punkten 2 andra stycket görs även ett tillägg avseende den dokumentation som innehavaren av ett godkännande ska lämna till den nationella behöriga myndigheten, nämligen en utvärdering av uppgifterna i rapporter om misstänkta biverkningar och periodiska säkerhetsrapporter som lämnats i enlighet med avdelning IX. Denna del av artikeln är i dag genomförd genom Läkemedelsverkets föreskrifter och tillägget behöver inte heller det genomföras i lagform.

Enligt punkten 3 ska ett förnyat godkännande för försäljning gälla utan tidsbegränsning, såvida inte den nationella behöriga myndigheten av skäl som är motiverade med hänsyn till säkerhetsövervakningen, inbegripet exponering av ett otillräckligt antal patienter för det berörda läkemedlet, beslutar om ytterligare ett femårigt förnyande i enlighet med punkt 2. Den del av punkt 3 som får en ny lydelse är att det i bedömningen av om det förnyade godkännandet av säkerhetsskäl bör gälla med en ny tidsbegränsning inbegrips exponering av ett otillräckligt antal patienter för det berörda läkemedlet. Såsom *Läkemedelsverket* påtalat ska denna omständighet ingå i verkets bedömning av om det av säkerhetsskäl finns anledning att tidsbegränsa ett förnyat godkännande av ett humanläkemedel. Om så är fallet kan det vara för tidigt att låta ett förnyat godkännande gälla utan tidsbegränsning. Vilken exponering som kan anses tillräcklig får avgöras i det enskilda fallet. I praktiken innebär tillägget ingen större skillnad eftersom Läkemedelsverket redan i dag gör en sådan bedömning. Flera faktorer än otillräcklig exponering kan dock påverka säkerhetsbedömningen. Av denna anledning bör inte denna omständighet specifikt utpekas i lagen. Eftersom det i direktivtexten anges att otillräcklig exponering inbegrips i säkerhetsbedömningen kan detta inte heller vara ett krav som följer av direktivet. Tillägget i artikeln bedöms således omfattas av den nuvarande lydelsen av 8 e § läkemedelslagen.

6.4 Icke-interventionsstudier avseende säkerhet

Regeringens förslag: En säkerhetsstudie av ett humanläkemedel som görs efter det att läkemedlet har godkänts och som inleds, genomförs och finansieras av innehavaren av godkännandet, och som omfattar insamling av säkerhetsuppgifter från patienter och hälso- och sjukvårdspersonal (icke-interventionsstudie avseende säkerhet), ska inte få genomföras om studien innebär att användningen av läkemedlet främjas.

Om en icke-interventionsstudie avseende säkerhet har genomförts i Sverige ska innehavaren av godkännandet skicka en slutrapport till Läkemedelsverket inom 12 månader från det att insamlingen av uppgifterna har avslutats.

Det ska införas en bestämmelse i lagen som upplyser om att för etikprövning av forskning som avser människor och biologiskt material från människor finns bestämmelser i lagen om etikprövning av forskning som avser människor.

Om godkännandet för försäljning av ett humanläkemedel är förenat med ett villkor om att en icke-interventionsstudie avseende säkerhet ska göras, får studien, om den ska genomföras i Sverige, inledas först när Läkemedelsverket meddelat tillstånd till studien. Läkemedelsverket ska ge ett sådant tillstånd om studien

1. inte innebär att användningen av läkemedlet främjas,
2. är utformad på ett sätt som motsvarar syftet med studien, och
3. inte är en sådan klinisk läkemedelsprövning som kräver tillstånd av Läkemedelsverket enligt 14 §.

Större ändringar av studien ska endast få göras efter tillstånd av Läkemedelsverket.

Regeringen eller den myndighet som regeringen bestämmer ska för studier som görs till följd av ett villkor i godkännandet för försäljning och som ska genomföras i Sverige få besluta om undantag från kravet att innehavaren ska skicka en slutrapport till Läkemedelsverket inom 12 månader från det att insamlingen av uppgifterna har avslutats.

Tillstånd att inleda en icke-interventionsstudie avseende säkerhet som görs till följd av ett villkor i godkännandet för försäljning och som ska genomföras i Sverige ska även kunna ges av Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel vid Europeiska läkemedelsmyndigheten (kommittén). Större ändringar av studien ska endast få göras efter tillstånd av kommittén. Innehavaren av godkännandet ska skicka en slutrapport till kommittén inom 12 månader från det att insamlingen av uppgifterna har avslutats.

Regeringen meddelar föreskrifter om inom vilken tid ett beslut av Läkemedelsverket om tillstånd för en icke-interventionsstudie avseende säkerhet ska fattas.

Bestämmelserna om tillstånd att inleda en icke-interventionsstudie avseende säkerhet ska inte gälla för traditionella växtbaserade läkemedel.

Regeringens bedömning: Bestämmelserna i artiklarna 21a, 107n.3 andra stycket, 107p.3 och 107q behöver inte genomföras i lag.

Bestämmelserna i artiklarna 22a, 107m.2, 4, 5 och 7 samt 107p.2 är uppfyllda genom gällande rätt.

Promemorians förslag och bedömning: Överensstämmer delvis med regeringens förslag och bedömning. I promemorian föreslogs att en icke-interventionsstudie inte får genomföras om studien innebär att användningen av läkemedlet gynnas. I promemorian föreslogs inte att innehavaren av godkännandet ska skicka en slutrapport till Läkemedelsverket enbart om studien har genomförts i Sverige och att regeringen eller den myndighet som regeringen bestämmer enbart får besluta om undantag från kravet på slutrapport för studier som görs till följd av ett villkor i godkännandet för försäljning. I promemorian föreslogs inte heller att det av 10 b § första stycket ska framgå att bestämmelsen avser en studie som ska genomföras i Sverige. Det föreslogs inte heller att tillstånd att inleda en icke-interventionsstudie avseende säkerhet som vidtas till följd av ett villkor i godkännandet för försäljning och som ska genomföras i Sverige även kan ges av kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel vid Europeiska läkemedelsmyndigheten och att större ändringar av en sådan studie ska godkännas av kommittén. Inte heller föreslogs att innehavaren av godkännandet avseende en sådan studie ska skicka en slutrapport till kommittén inom 12 månader från det att insamlingen av uppgifterna har avslutats. 10 a och 10 b §§ har fått en annan språklig utformning.

Remissinstanserna: *Statens beredning för medicinsk utvärdering* tycker det är bra att det införs regler om icke-interventionsstudier och bestämmelse om att sådana studier inte ska vara försäljningsbefrämjande. Även *Landstinget Gävleborg* och *Landstinget i Kalmar län* tycker det är bra att det införs regler om icke-interventionsstudier. *Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket*, *Regionala etikprövningsnämnden i Linköping* och *Landstinget i Östergötland* anser att promemorians förslag till definition av icke-interventionsstudie är för snäv och att det kan uppkomma gränsdragningsproblem om huruvida de föreslagna bestämmelserna omfattar studier som innefattar flera läkemedel samt i de fall flera företag har ett godkännande för en viss substans eller om annan

forskningshuvudman helt eller delvis genomför forskningen. *Förvaltningsrätten i Uppsala, Centrala etikprövningsnämnden, Regionala etikprövningsnämnden i Linköping och Landstinget Östergötland* anser att den föreslagna bestämmelsen om att en studie inte får genomföras om det innebär att användningen av ett läkemedel gynnas bör ses över eftersom förbudet är alltför allmänt och träffar även andra fall än dem som torde åsyftas med förslaget. *Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket* framhåller att verket kan ålägga företag att dokumentera kostnads-effektiviteten av ett läkemedel från en svensk behandlingssituation via en icke-interventionsstudie vilket inte ska tolkas som att användningen av ett läkemedel gynnas. *Läkemedelsverket* anför att det följer av artikel 107m.8 att möjligheten att medge undantag från skyldigheten att inge slutrapport inom tolv månader enbart gäller studier som ålagts av myndigheten enligt artikel 21a eller 22a. Verket anser vidare att det bör övervägas om delar av artikel 107q bör föranleda ändring i läkemedelsförordningen. *Centrala Etikprövningsnämnden* anser att det inte är tillräckligt med den upplysning om etikprövning av forskning som föreslås införas utan att regleringen bör tydliggöra att en icke-interventionsstudie ska genomföras med en vetenskaplig metod och att en sådan studie alltid måste prövas av såväl *Läkemedelsverket* som en etikprövningsnämnd innan den kan beviljas. *Kammarrätten i Göteborg* ifrågasätter slutsatsen i promemorian att artikel 107m.4 om att ersättning till hälso- och sjukvårdspersonal som deltar i en icke-interventionsstudie endast ska omfatta kompensation för tid och utgifter är tillgodosedd i svensk rätt genom brottsbalkens bestämmelser om mutbrott och bestickning. Enligt kammarrätten kan man inte utesluta att det finns ersättningar som inte är förenliga mot aktuell artikel men som inte omfattas av brottsbalkens bestämmelser.

Ett utkast till lagrådsremiss har lämnats för synpunkter till *Läkemedelsverket* som anført att det i lag bör regleras att tillstånd att inleda en icke-interventionsstudie avseende säkerhet som vidtas till följd av ett villkor i godkännandet för försäljning, och som ska genomföras i Sverige, även kan lämnas av Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel vid Europeiska läkemedelsmyndigheten. *Läkemedelsindustriföreningens Service AB* har beretts tillfälle att yttra sig över ett utkast till lagförslag i denna del och förklarat sig inte ha någon erinran mot förslaget.

Skälen för regeringens förslag och bedömning

Bakgrund och nuvarande reglering av icke-interventionsstudier avseende säkerhet

Genom direktiv 2010/84/EU införs nya bestämmelser om så kallade icke-interventionsstudier. Den behöriga myndigheten får kräva, antingen vid godkännandet för försäljning av ett läkemedel (artikel 21a) eller efter godkännandet (artikel 22a), att det genomförs en sådan studie. Dessutom innehåller direktivet bestämmelser om tillsyn över icke-interventionsstudier avseende säkerhet (artiklarna 107m–107q).

I skäl 28 i ingressen till direktiv 2010/84/EU beskrivs syftet med regleringen såvitt avser sådana studier som efterfrågas av en behörig myndighet enligt följande. Det är nödvändigt att införa harmoniserade vägledande principer och offentlig tillsyn av sådana, av de behöriga myndigheterna efterfrågade, icke-interventionsstudier avseende säkerhet efter det att produkten godkänts, som inleds, genomförs och finansieras av innehavaren av godkännandet för försäljning och som omfattar insamling av uppgifter från patienter och hälso- och sjukvårdspersonal, vilket innebär att de inte omfattas av Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/20/EG av den 4 april 2001 om tillnärmning av medlemsstaternas lagar och andra författningar rörande tillämpning av god klinisk sed vid kliniska prövningar av humanläkemedel. Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel bör ansvara för tillsynen av sådana studier. Studier som efterfrågas av endast en behörig myndighet och som ska genomföras i endast en medlemsstat, efter det att ett läkemedel har godkänts för försäljning, bör övervakas av den nationella behöriga myndigheten i den medlemsstat i vilken studien är avsedd att genomföras. Det bör också fastställas bestämmelser för uppföljning vid behov av berörda godkännanden för försäljning inför antagandet av harmoniserade åtgärder i hela unionen.

Att notera är att det inte finns någon definition av begreppet icke-interventionsstudier avseende säkerhet i direktivet annat än vad som följer av ovan beskrivning i ingressen. Av beskrivningen följer att det ska vara fråga om en studie om säkerhet efter det att produkten godkänts som inleds, genomförs och finansieras av innehavaren av ett godkännande för försäljning och som omfattar insamling av uppgifter från patienter och hälso- och sjukvårdspersonal. Med säkerhetsstudie avses enligt definitionen i artikel 1 punkten 15 en studie som avser ett godkänt läkemedel som genomförs i syfte att identifiera, karakterisera eller kvantifiera

en säkerhetsrisk för att bekräfta säkerhetsprofilen för ett läkemedel, eller i syfte att mäta riskhanteringsåtgärdernas effektivitet.

Icke-interventionsstudier avseende säkerhet är i dag inte särskilt reglerade i läkemedelslagen eller läkemedelsförordningen. Bestämmelserna i personuppgiftslagen (1998:204), patientdatalagen (2008:355) samt lagen (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor kan vara tillämplig på sådana studier. I 1 kap. 3 § Läkemedelsverkets föreskrifter och allmänna råd (LVFS 2003:6) om klinisk prövning av läkemedel för humant bruk finns följande definition av icke-interventionsstudie. En studie där läkemedlet/läkemedlen förskrivs på sedvanligt sätt och i enlighet med villkoren i godkännandet för försäljning. Den specifika behandling som patient tilldelas bestäms inte i förväg i ett prövningsprotokoll utan faller inom ramen för gängse praxis och förskrivningen av läkemedlet är klart åtskild från beslutet att ta med patienten i studien. Inga ytterligare diagnostiska procedurer eller övervakningsprocedurer ska tillämpas på patienterna och epidemiologiska metoder ska användas för analysen av insamlade data.

Läkemedelsindustriföreningen har tagit fram regler för läkemedelsföretagens medverkan i genomförandet av icke-interventionsstudier (Policy 2010:1) som är bindande för branschens medlemsföretag. Av Policy 2010:1 framgår att alla studier som inte är kliniska läkemedelsprövningar enligt Läkemedelsverket men som läkemedelsföretag stödjer på något sätt omfattas av reglerna i policyn och benämns icke-interventionsstudier. Begreppet icke-interventionsstudier inbegriper bl.a. kvalitetsprojekt, uppföljningsstudier och observationsstudier. Av Policy 2010:1 framgår vidare att för de studier och projekt som omfattas av regler om icke-interventionsstudier gäller att avtal måste tecknas med samtliga berörda huvudmän om medarbetare i den offentliga hälso- och sjukvården deltar, eller när det gäller privat sjukvård, om studien eller projektet kan medföra kostnader för huvudmannen (t.ex. i form av förskrivning av läkemedel).

Av Policy 2010:1 framgår bl.a. följande förutsättningar för att få vidta icke-interventionsstudier:

Studien sker inom ordinarie sjukvård.

a. Förskrivningen av eventuella läkemedel som studeras är klart åtskild från beslutet att ta med patienten i studien.

b. Läkemedel förskrivs på sedvanligt sätt och i enlighet med villkoren i godkännandet för försäljning. Läkemedelskonsulentens medverkan får endast vara av administrativ karaktär och under tillsyn från medicinska avdelningen som även ska tillse att konsulenten har relevant utbildning. Konsulentens medverkan får inte vara kopplad till förskrivning av läkemedel.

c. Studien ska genomföras i sådana former att parterna bibehåller full trovärdighet och en oberoende ställning i förhållande till varandra. Studien ska inte medföra åtagande eller förväntning ifråga om förskrivning eller användning av läkemedelsföretagets produkter.

d. Ekonomisk ersättning för extraresurser för genomförande av icke-interventionsstudier ska endast utgå i de fall arbetsbelastningen inom ramen för studien, uppenbart övergår personalens ordinarie ansvars-/arbetsuppgifter i den dagliga verksamheten.

Studierapportering. En sammanfattning av rapporten/publikationen ska analyseras och inom skälig tid delges till läkemedelsföretagets medicinska avdelning. Den medicinska avdelningen ska föra en förteckning över sådana rapporter vilka ska behållas under en skälig tid. Rapport/publikation ska vara klar senast 12 månader efter avslutad studie och delges deltagande kliniker och i förekommande fall berörd myndighet. Om studien visar på ett resultat som är viktigt ur risk- eller nyttsynpunkt, ska sammanfattningen av rapporten/publikationen omgående sändas till berörd myndighet.

Offentliggörande. I likhet med motsvarande bestämmelser vid kliniska prövningar ska läkemedelsföretag offentliggöra sådana uppgifter som anges i sammanfattningen av rapporten/publikationen även för icke-interventionsstudier.

För icke-interventionsstudier ska alltid en ansökan skickas in till regional etikprövningsnämnd. Eftersom det i majoriteten av studierna rör sig om hantering av känsliga personuppgifter (hälsa) omfattas studierna av personuppgiftslagen och patientdatalagen och de ska därmed etikgodkännas för att kunna genomföras, oavsett om patienten gett sitt samtycke eller inte. Etikprövningsnämnderna beslutar också om patienterna behöver ge skriftligt informerat samtycke eller ej.

Krav på att det genomförs studier som ett villkor för godkännande

Artikel 21a i direktiv 2010/84/EU är ny och anger att utöver de bestämmelser som fastställs i artikel 19 kan ett godkännande för försäljning av ett läkemedel beviljas med minst ett av följande villkor:

- a) Vissa av de åtgärder för att säkerställa säker användning av läkemedel som ingår i riskhanteringssystemet ska vidtas.
- b) Det ska göras säkerhetsstudier efter det att produkten godkänts.
- c) Strängare krav på registrering eller rapportering av misstänkta biverkningar än dem som avses i avdelning IX ska uppfyllas.

- d) Andra villkor eller begränsningar avseende en säker och effektiv användning av läkemedlet ska iakttas.
- e) Det finns ett system för säkerhetsövervakning som är adekvat.
- f) Effektstudier ska genomföras efter det att läkemedlet godkänts i de fall då farhågor rörande vissa aspekter av dess effekt har identifierats och endast kan skingras efter det att läkemedlet har marknadsförts. Ett sådant krav på att genomföra dessa studier ska grunda sig på delegerade akter som antagits i enlighet med artikel 22b med beaktande av de vetenskapliga riktlinjerna som omnämns i artikel 108a. Godkännandet för försäljning ska vid behov innehålla tidsfrister för när dessa villkor ska vara uppfyllda.

Redan i dag regleras i 6 § andra stycket läkemedelslagen att ett godkännande av ett läkemedel får förenas med särskilda villkor. Vilka villkor som får ställas regleras inte i lagen utan i stället anges i 3 kap. 19 § läkemedelsförordningen att beslut om villkor enligt 6 § läkemedelslagen ska utformas i enlighet med vad som föreskrivs om villkor vid godkännande för försäljning i bilaga I till Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG. De ytterligare villkor som kan ställas enligt direktivet, och som således inte bara avser krav om en säkerhetsstudie, bedöms inte behöva genomföras i lag utan i läkemedelsförordningen. Det bör nämnas att det av artikel 16g.1 i dess lydelse enligt direktiv 2010/84/EU följer att artikel 21a inte ska gälla för traditionella växtbaserade läkemedel (TVBL). Det framgår också av 2 c § fjärde stycket läkemedelslagen att bestämmelserna i 6 § andra-fjärde styckena samma lag om villkor m.m. inte ska gälla för TVBL. Läkemedelsverket kan således inte godkänna (registrera) ett TVBL med villkor enligt artikel 21a.

Krav på studie efter det att läkemedlet är godkänt

I artikel 22a.1 regleras att sedan ett godkännande för försäljning har beviljats får den nationella behöriga myndigheten kräva att innehavaren av godkännandet för försäljning:

a) gör en säkerhetsstudie efter det att läkemedlet godkänts, om det finns farhågor rörande risker med ett godkänt läkemedel. Om samma farhågor föreligger för mer än ett läkemedel ska den nationella behöriga myndigheten, efter samråd med kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel, uppmana berörda innehavare av godkännande för försäljning att göra en gemensam säkerhetsstudie efter det att läkemedlen godkänts,

b) gör en effektstudie efter det att läkemedlet godkänts, när kunskapen om sjukdomen eller den kliniska metodologin tyder på att tidigare utredningar av ett läkemedels effektivitet kan bli föremål för betydande

ändringar. Kravet att utföra effektstudien efter det att läkemedlet godkänts ska grunda sig på de delegerade akter som antagits med stöd av artikel 22b, samtidigt som hänsyn tas till de vetenskapliga riktlinjer som avses i artikel 108a.

Enligt artikel 22a.2 ska innehavaren av ett godkännande för försäljning ges möjlighet att lämna synpunkter på kravet att göra en studie. Om den nationella behöriga myndigheten vidhåller sitt krav, ska myndigheten enligt artikel 22a.3 kunna ändra godkännandet så att kravet ingår som ett villkor för godkännandet.

I 4 § läkemedelslagen regleras att ett läkemedel ska vara av god kvalitet och vara ändamålsenligt. Ett läkemedel är enligt bestämmelsen ändamålsenligt om det är verksamt för sitt ändamål och vid normal användning inte har skadeverkningar som står i missförhållande till den avsedda effekten. Enligt 6 § läkemedelslagen ska ett läkemedel godkännas om det uppfyller kraven enligt 4 §. Enligt 10 § samma lag får Läkeemedelsverket förelägga den som fått godkännandet att visa att läkemedlet fortfarande uppfyller kraven för godkännandet. Läkeemedelsverket får även enligt 12 § punkten 1 läkemedelslagen ändra ett godkännande om den som fått ett föreläggande enligt 10 § samma lag inte kan visa att läkemedlet fortfarande uppfyller kraven för godkännande. I 12 § punkten 4 samma lag anges att Läkeemedelsverket får ändra ett godkännande även om de grundläggande förutsättningarna för godkännandet i andra fall inte längre föreligger.

Läkeemedelsverket kan alltså redan idag med stöd av läkemedelslagen kräva att innehavare av ett godkännande för försäljning vidtar vissa säkerhetsåtgärder, inbegripet såväl säkerhets- som effektstudier, efter det att läkemedlet har godkänts. Läkeemedelsverket kan också ändra godkännandet för försäljning och förena det med villkor. Som anges ovan kommer även de olika villkor som framgår av artikel 21a att regleras i läkemedelsförordningen. Direktivets krav i artikel 22a är således redan tillgodosedda i svensk rätt. I artikeln finns även regler om att kravet ska vara skriftligt och motiverat samt att innehavaren, om denne begär det inom en tidsfrist, ska få möjlighet att lämna yttranden avseende kravet. Direktivets krav i denna del bedöms vara tillgodosedda genom förvaltningslagens bestämmelser om motivering av beslut (20 §) och parternas rätt att få del av uppgifter och yttra sig i ett ärende innan det avgörs (17 §). Något ytterligare genomförande bedöms inte nödvändigt. Det bör noteras att det av artikel 16g.1 följer att artikel 22a inte gäller för TVBL. Läkeemedelsverket kan således inte kräva att sådana studier vidtas avseende TVBL. Vidare gäller direktivet endast humanläkemedel.

Tillsyn av icke-interventionsstudier avseende säkerhet

Som ett nytt kapitel i den nya avdelningen om säkerhetsövervakning införs nya bestämmelser i artiklarna 107m–q om tillsyn av icke-interventionsstudier avseende säkerhet efter det att läkemedlet har godkänts (kapitel 4). Artiklarna 107m–q innehåller detaljerade bestämmelser om tillsyn av sådana studier. Av artikel 107m.8 framgår att artikel 107m gäller för samtliga sådana säkerhetsstudier, dvs. såväl studier som innehavaren av godkännandet för försäljning genomför frivilligt som studier som denne genomför till följd av ett villkor, medan artiklarna 107n–q endast gäller för studier som vidtas till följd av ett villkor (enligt artiklarna 21a eller 22a).

Regler avseende tillsyn av samtliga icke-interventionsstudier avseende säkerhet

För att artikel 107m ska vara tillämplig ska säkerhetsstudien enligt punkten 1 vidtas efter det att produkten godkänts och ska inledas, genomföras och finansieras av innehavaren av godkännandet för försäljning samt omfatta insamling av säkerhetsuppgifter från patienter och hälso- och sjukvårdspersonal. Sådana studier kan vidtas antingen frivilligt eller som ett krav från den behöriga myndigheten.

I artikel 107m regleras att studierna inte ska genomföras om det faktum att studien görs innebär att användningen av ett läkemedel gynnas (punkten 3). Vidare anges att ersättning till hälso- och sjukvårdspersonal som deltar i icke-interventionsstudier avseende säkerhet endast ska omfatta kompensation för tid och utgifter (punkten 4). Det regleras även att den nationella behöriga myndigheten får begära att innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in protokoll och resultatrapporter till den behöriga myndigheten i den medlemsstat där studien har genomförts (punkten 5). Innehavaren av godkännandet för försäljning ska skicka slutrapporten till behöriga myndigheter i den medlemsstat där studien genomfördes inom 12 månader från det att insamlingen av uppgifter har avslutats (punkten 6). Medan studien pågår ska innehavaren av godkännandet för försäljning övervaka de uppgifter som framkommit och analysera deras konsekvenser för risk/nyttaförhållandet för det berörda läkemedlet. All ny information som kan påverka risk/nyttaförhållandet för ett läkemedel ska lämnas till de behöriga myndigheterna i den medlemsstat där läkemedlet har beviljats godkännande för försäljning i enlighet med artikel 23 (punkten 7).

Med hänsyn till utformningen av de redovisade bestämmelserna i artikel 107m torde de delar av bestämmelserna som reglerar skyldigheter för innehavaren av ett godkännande för försäljning ha sådan karaktär att de kräver lagform. Det bör därför införas bestämmelser i läkemedelslagen om säkerhetsstudier som görs efter det att produkten har godkänts och som inleds, genomförs och finansieras av innehavaren av godkännandet och som omfattar insamling av säkerhetsuppgifter från patienter och hälso- och sjukvårdspersonal (icke-interventionsstudie avseende säkerhet). Bestämmelserna om icke-interventionsstudier avseende säkerhet i läkemedelslagen kommer att gälla enbart för humanläkemedel. *Regionala etikprövningsnämnden i Linköping* och *Landstinget i Östergötland* har inväntat att den föreslagna definitionen av studierna är för snäv och att det kan uppkomma gränsdragningsproblem om huruvida bestämmelserna omfattar studier som innefattar flera läkemedel samt i de fall flera företag som har ett godkännande för en viss substans eller om annan forskningshuvudman helt eller delvis genomför forskningen. Även *Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket* anser att definitionen av säkerhetsstudie bör förtydligas.

Definitionen av en icke-interventionsstudie avseende säkerhet är hämtad från den beskrivning som finns av sådana studier i direktivet. Som redogjorts för ovan definieras en säkerhetsstudie i artikel 1 som en studie som avser ett godkänt läkemedel som genomförs i syfte att identifiera, karakterisera eller kvantifiera en säkerhetsrisk för att bekräfta säkerhetsprofilen för ett läkemedel, eller i syfte att mäta riskhanteringsåtgärdernas effektivitet. Direktivets krav utesluter inte att de föreslagna bestämmelserna i läkemedelslagen tillämpas på säkerhetsstudier som innefattar flera läkemedel eller i de fall läkemedelsföretag som har godkännanden med samma substans gemensamt genomför en studie eller att innehavaren genomför studien i samarbete med annan aktör. Reglerna omfattar dock inte andra icke-interventionsstudier än sådana som avser säkerhet, vilket medför att bl.a. icke-interventionsstudier avseende effekt inte omfattas. Det är inte möjligt att nu lösa samtliga de gränsdragningsproblem som uppmärksammats av remissinstanserna utan detta får avgöras genom rättstillämpningen. Ytterst är det EU-domstolens tolkning av reglerna som avgör vilka studier som omfattas av läkemedelslagens bestämmelser om icke-interventionsstudie avseende säkerhet.

I promemorian föreslogs att det ska tas in en bestämmelse i lagen om att en icke-interventionsstudie avseende säkerhet inte får genomföras om användningen av ett läkemedel gynnas. Förslaget är ett genomförande av artikel 107m.3. Såsom *Förvaltningsrätten i Uppsala*, *Centrala etikprövningsnämnden*, *Regionala etikprövningsnämnden i Linköping* och

Landstinget Östergötland anfört är den föreslagna formuleringen allmänt hållen. Termen gynnas är hämtad från artikel 107m.3 som anger att en studie inte får genomföras om det faktum att studien görs innebär att användningen av ett läkemedel gynnas. Av kommissionens förslag till direktiv framgår att artikeln syftar till att studier inte ska ske i reklamsyfte (KOM[2008] 665 slutlig, avsnitt 3.1). Direktivet torde innebära ett krav på att en studie inte får vidtas som en informationsåtgärd för att främja användningen av ett läkemedel. Det kan vara fråga om att bl.a. främja förskrivning, leverans, försäljning eller konsumtion av läkemedel. Att det är ett främjande av ett läkemedel som åsyftas i direktivet får stöd av den engelska språkversionen av direktivet där man använder uttrycket ”promotes the use of a medicinal product”. Termen främja torde vara tydligare än gynna samtidigt som den överensstämmer med kraven i direktivet. Det bör därför införas en bestämmelse i lagen om att en icke-interventionsstudie avseende säkerhet inte får genomföras om studien innebär att användningen av ett läkemedel främjas.

Vidare bör det införas en bestämmelse om att innehavaren av godkännandet ska skicka en rapport om resultatet av studien till Läkemedelsverket inom 12 månader från det att insamlingen av uppgifter har avslutats. Detta är ett genomförande av artikel 107m.6. I artikeln regleras att innehavaren ska skicka slutrapporten till behöriga myndigheter i den medlemsstat där studien genomfördes. Någon sådan begränsning framgår inte av promemorians lagförslag. För att följa direktivets krav bör denna begränsning emellertid framgå av lagen.

De bestämmelser som nu föreslås i lagen avser såväl säkerhetsstudier som vidtas frivilligt som de säkerhetsstudier som utförs till följd av ett villkor i ett godkännande för försäljning. Läkemedelsverket kommer att utöva tillsyn över säkerhetsstudier som genomförs i Sverige och kan med stöd av läkemedelslagen meddela de förelägganden och förbud som behövs för efterlevnaden av lagen. Beslut om föreläggande eller förbud får förenas med vite. Verket har även rätt att på begäran få de upplysningar och handlingar som behövs för tillsynen. Verket kan således t.ex. vid vite förelägga ett företag att upphöra med studien om det visar sig att användningen av ett läkemedel främjas.

I promemorian gjordes bedömningen att kravet i artikel 107m.4, om att ersättning till hälso- och sjukvårdspersonal som deltar i studier endast ska omfatta kompensation för tid och utgifter är genomförd genom de bestämmelser om mutbrott och bestickning som finns i 17 kap. 7 § respektive 20 kap. 2 § brottsbalken.

Enligt 17 kap. 7 § brottsbalken döms för bestickning den som till arbetstagare eller annan som avses i 20 kap. 2 § lämnar, utlovar eller erbjuder, för denne själv eller för annan, muta eller annan otillbörlig

belöning för tjänsteutövningen. Enligt 20 kap. 2 § samma balk döms för mutbrott en arbetstagare som, för sig själv eller för annan, tar emot, låter åt sig utlova eller begär muta eller annan otillbörlig belöning för sin tjänsteutövning.

Direktivet innebär inte krav på en skälighetsbedömning av kompensationen utan att den ska avse just tid och utgifter. Syftet med kravet torde därför vara att markera en gräns mot sådant som kan anses som en otillbörlig belöning. Regeringen delar därför inte *Kammarrätten i Göteborgs* uppfattning att artikeln inte är tillgodosedd genom brottsbalkens bestämmelser. Det som artikeln avser att förhindra bedöms falla inom det straffbelagda området.

Artikel 107m.5 som anger att den nationella behöriga myndigheten får begära att innehavaren av godkännande ska lämna in protokoll och resultatrapporter till den behöriga myndigheten i den medlemsstat där studien har genomförts är fakultativ. Med protokoll torde avse samma som gäller vid kliniska prövningar, dvs. ett dokument som bl.a. beskriver syften, utformning, metodik, statistiska överväganden och organisation av en studie (jfr Läkemedelsverkets föreskrifter och allmänna råd, LVFS 2003:6, om klinisk prövning av läkemedel för humant bruk). Läkemedelsverket får med stöd av 10 § läkemedelslagen förelägga innehavaren av ett godkännande att visa att läkemedlet fortfarande uppfyller krav för godkännandet. Verket har också med stöd av 24 § läkemedelslagen rätt att på begäran få de upplysningar och handlingar som behövs för sin tillsyn. Något ytterligare genomförande med anledning av artikeln bedöms därför inte nödvändig.

Kraven i artikel 107m.7, om att innehavaren av godkännandet för försäljning ska övervaka de uppgifter som framkommer och analysera konsekvenserna för risk/nytta-förhållandet samt rapportera all ny sådan information till den behöriga myndigheten, bedöms tillgodosedd genom 9 a § läkemedelslagen och 4 kap. 2 § läkemedelsförordningen. I 9 a § läkemedelslagen anges att den som har fått ett läkemedel godkänt ska följa utvecklingen på läkemedelsområdet samt som ett led i säkerhetsövervakningen registrera, lagra, utvärdera och rapportera information. Av 4 kap. 2 § läkemedelsförordningen framgår att innehavaren av godkännandet för försäljning ska rapportera biverkningar till Läkemedelsverket. Vidare framgår att om en innehavare får kännedom om omständigheter som utgör skäl att anta att uppgifter eller handlingar som ligger till grund för godkännandet inte är riktiga eller bör kompletteras är denne skyldig att omedelbart rapportera detta till Läkemedelsverket.

Som framgår av artikel 16g.1. ska bl.a. artiklarna 101–108b gälla även för TVBL. De föreslagna bestämmelserna kommer således att bli tillämplig vid en frivillig icke-interventionsstudie avseende säkerhet av ett

TVBL. Som angetts ovan gäller däremot inte artikel 21a och 22a för TVBL.

I promemorian föreslogs att det i anslutning till bestämmelserna om icke-interventionsstudier avseende säkerhet ska införas en upplysningsbestämmelse i lagen om att det för etikprövning finns bestämmelser i lagen (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor. *Centrala Etikprövningsnämnden* anser att det inte är tillräckligt med den föreslagna upplysningen utan att regleringen bör tydliggöra att en studie ska genomföras med en vetenskaplig metod.

Den upplysningsbestämmelse som föreslås i promemorian är inte föranledd av krav i direktivet utan syftar till att vara en påminnelse om att en studie kan omfattas av reglerna i etikprövningslagen. Enligt regeringens bedömning är det tillräckligt att en sådan bestämmelse tas in i läkemedelslagen.

Särskilda regler avseende tillsyn av studier som vidtas till följd av ett villkor

Bestämmelser om studier som vidtas till följd av ett villkor finns i artiklarna 107n–107q.

Av artikel 107n framgår följande:

1. Innan en studie görs ska innehavaren av godkännandet för försäljning vara skyldig att lämna ett utkast till protokoll till kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel, med undantag för studier som ska utföras endast i en medlemsstat som begär studien enligt artikel 22a. För sådana studier ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna ett utkast till protokoll till den nationella behöriga myndigheten i den medlemsstat där studien genomförs.

2. Inom 60 dagar efter det att utkastet till protokoll har lämnats ska den nationella behöriga myndigheten eller kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel, beroende på vad som är lämpligt,

a) lämna ett godkännande av utkastet till protokoll,

b) lämna ett meddelande om invändning, som i detalj ska ange skälen för invändningen, i något av följande fall:

i) den anser att användningen av ett läkemedel gynnas av att studien görs,

ii) den anser att studien är utformad på ett sätt som inte motsvara syftet med den, eller

c) lämna ett meddelande till innehavaren av godkännandet för försäljning om att studien är en klinisk prövning som omfattas av direktiv 2001/20/EG.

3. Studien får inledas endast när den har godkänts skriftligt av den nationella behöriga myndigheten eller kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel, beroende på vad som är lämpligt. Om ett sådant godkännande som avses i punkt 2a har lämnats ska innehavaren av godkännandet för försäljning vidarebefordra protokollet till de behöriga myndigheterna i de medlemsstater där studien ska genomföras och får därefter inleda studien i enlighet med det godkända protokollet.

Av artikeln följer alltså att såväl den nationella behöriga myndigheten (Läkemedelsverket i Sverige) som kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel kan godkänna att en studie får inledas. Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel är en nyinrättad vetenskaplig kommitté inom EMA. Kommittén inrättades genom Europaparlamentets och rådets förordning (EU) nr 1235/2010 om ändring, när det gäller säkerhetsövervakning av humanläkemedel, av förordning (EG) nr 726/2004 om inrättande av gemenskapsförfaranden för godkännande av och tillsyn över humanläkemedel och veterinärmedicinska läkemedel samt om inrättande av en europeisk läkemedelsmyndighet, och förordning (EG) nr 1394/2007 om läkemedel för avancerad terapi. Enligt förordningen ska kommittén bestå av ledamöter utsedda av medlemsstaterna som har kunskaper i läkemedelssäkerhet samt av ledamöter utsedda av kommissionen, som är oberoende vetenskapliga experter, eller företrädare för sjukvårdspersonal och patienter.

I fråga om vilka studier den nationella behöriga myndigheten respektive kommittén ska godkänna framgår av skäl 28 i ingressen att kommittén bör ansvara för tillsynen av studierna men att sådana studier som efterfrågas av endast en behörig myndighet och som ska genomföras i endast en medlemsstat, efter det att ett läkemedel godkänts för försäljning, bör övervakas av den nationella behöriga myndigheten i den medlemsstat i vilken studien är avsedd att genomföras.

Av detta får anses följa att för de fall studien endast ska genomföras i Sverige och Läkemedelsverket har begärt att studien ska vidtas ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna ett utkast till protokoll till Läkemedelsverket. Vidare följer att om det inte är Läkemedelsverket som begärt att studien ska vidtas men studien ska genomföras i Sverige ska innehavaren i stället lämna ett utkast till protokoll till kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel. Därefter ska verket eller i förekommande fall kommittén godkänna utkastet till protokoll eller lämna meddelande om invändning. Studien får därefter

inledas endast när den har godkänts. Som redogjorts för ovan torde med protokoll avse ett dokument som bl.a. beskriver syften, utformning, metodik, statistiska överväganden och organisation av en studie. Mot denna bakgrund bör det regleras i läkemedelslagen att om ett godkännande för försäljning av ett humanläkemedel är förenat med ett villkor om att göra en icke-interventionsstudie avseende säkerhet, får en studie som ska genomföras i Sverige inledas först sedan Läkemedelsverket eller kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel meddelat tillstånd. Tillstånd innan en studie får inledas krävs redan i dag vid bl.a. kliniska läkemedelsprövningar. I promemorian finns inget förslag om att det i lagen bör anges att även kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel ska kunna meddela tillstånd att inleda en studie. Som angetts ovan följer detta dock av direktivet. Läkemedelsverket har efter att ha fått ta del av ett utkast till lagrådsremiss påtalat att även detta förfarande bör regleras i lagen. Läkemedelsindustriföreningens Service AB har beretts tillfälle att yttra sig över ett utkast till lagförslag i denna del och förklarat sig inte ha någon erinran.

Det bör i lagen även regleras grunderna för när Läkemedelsverket ska bevilja tillstånd att inleda en studie. Grunderna bör vara i enlighet med de krav som följer av artikel 107n. Det bör således regleras att ett tillstånd får meddelas om studien inte innebär att användningen av läkemedlet främjas, studien är utformad på ett sätt som motsvarar syftet med studien, och den inte är en sådan klinisk läkemedelsprövning som kräver tillstånd enligt 14 § läkemedelslagen. Bestämmelsen kommer att omfatta såväl studier som vidtas med anledning av sådana villkor som uppställts redan vid godkännandet, som studier som vidtas med anledning av en senare ändring av godkännandet för försäljning. Läkemedelsverkets beslut om tillstånd kommer enligt 28 § läkemedelslagen att kunna överklagas hos allmän förvaltningsdomstol.

Centrala etikprövningsnämnden anser att en icke-interventionsstudie alltid bör provas innan den får påbörjas. Den tillståndsprövning som regeringen nu föreslår gäller enbart för sådana studier som vidtas till följd av att godkännandet för försäljning är förenat med ett villkor om att företa en studie avseende säkerhet. Tillstånd krävs alltså inte för sådana studier som genomförs frivilligt. För sådana studier gäller dock de övriga bestämmelser som redogjorts för ovan. Den föreslagna regleringen är en följd av kraven i direktivet och enligt regeringens bedömning finns det inte skäl för att samtliga icke-interventionsstudier avseende säkerhet skulle föregås av en tillståndsprövning. För frivilliga studier torde det vara tillräckligt med den tillsyn som Läkemedelsverket kommer att bedriva.

Av artikel 108 framgår att kommissionen kommer att anta bestämmelser om format för det protokoll som en innehavare ska ge in. Föreskrifter om

vilka uppgifter protokollet och ansökan om tillstånd till Läkemedelsverket ska innehålla kan meddelas av regeringen som verkställighetsföreskrifter eller efter regeringens bemyndigande, av en förvaltningsmyndighet. Sådana föreskrifter kräver inte bemyndigande i lag.

Av artikel 107n.2 följer att Läkemedelsverket inom 60 dagar efter det att utkastet till protokoll har lämnats ska fatta sitt beslut. Enligt 20 § läkemedelslagen ska beslut i vissa frågor fattas inom den tid som regeringen bestämmer. Sådana bestämmelser finns i läkemedelsförordningen. 20 § läkemedelslagen bör ändras så att det framgår att regeringen meddelar föreskrifter om inom vilken tid ett beslut av Läkemedelsverket om tillstånd att företa en icke-interventionsstudie avseende säkerhet ska fattas. Den tidsfrist som ska anges för Läkemedelsverkets handläggning tas in i läkemedelsförordningen.

Enligt 107n.3 andra stycket ska, om ett sådant godkännande som avses i punkt 2 a har lämnats, innehavaren vidarebefordra protokollet till de behöriga myndigheterna i de medlemsstater där studien ska genomföras och får därefter inleda studien i enlighet med det godkända protokollet. Genomförandet av artikeln behöver inte ske i lagform.

Av artikel 107o följer att om en innehavare av ett godkännande för försäljning vill genomföra större ändringar av protokollet efter det att studien har påbörjats ska denne ansöka om nytt tillstånd. En bestämmelse om att större ändringar av en beviljad studie endast får vidtas efter tillstånd av Läkemedelsverket eller i förekommande fall kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel bör tas in i läkemedelslagen. Exempel på sådana större ändringar av studien kan vara sådana parametrar som ändrar analysresultatet, t. ex. ändrad design eller antal patienter i studien.

Som angetts ovan bör det i läkemedelslagen regleras att innehavaren av godkännandet för försäljning ska skicka en rapport om resultatet av en icke-interventionsstudie avseende säkerhet som utförts i Sverige till Läkemedelsverket inom 12 månader från det att insamlingen av uppgifterna har avslutats. Den föreslagna bestämmelsen gäller såväl frivilliga icke-interventionsstudier avseende säkerhet som studier som vidtas till följd av ett villkor i godkännandet. Av artikel 107p.1 följer att Läkemedelsverket får göra ett undantag från kravet att inge slutrapport. Såsom *Läkemedelsverket* påtalat gäller artikel 107p dock enbart studier som vidtas till följd av ett villkor. Det bör därför tas in en bestämmelse i läkemedelslagen om att regeringen, eller den myndighet som regeringen bestämmer, får besluta om undantag från kravet för sådana studier som vidtas till följd av ett villkor. Av artikeln följer vidare att i de fall det är kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel

som beviljat studien ska en slutrapport även skickas till kommittén inom samma tidsfrist. En bestämmelse härom bör tas in i lagen.

I artikel 107p.2 anges att innehavaren av ett godkännande för försäljning ska ta ställning till om resultaten av studien får konsekvenser för godkännandet för försäljning och vid behov lämna en ansökan om ändring av godkännandet för försäljning. Ett sådant krav följer redan i dag av bestämmelsen i 9 a § läkemedelslagen om att den som har fått ett läkemedel godkänt ska följa utvecklingen på läkemedelsområdet och inom ramen för godkännandet ändra läkemedlet om det behövs. Vidare följer av 4 kap. 2 § läkemedelsförordningen att om en innehavare av ett godkännande får kännedom om omständigheter som utgör skäl att anta att uppgifter eller handlingar som ligger till grund för godkännandet inte är riktiga eller bör kompletteras är denne skyldig att omedelbart rapportera detta till Läkemedelsverket. Läkemedelsverket får också med stöd av 12 § läkemedelslagen besluta att ett godkännande ska ändras under vissa förutsättningar. Direktivets krav i artikel 107p.2 är således redan genomfört.

Av artikel 107p.3 framgår att innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna en sammanfattning av resultatet av studien tillsammans med slutrapporten. Informationen ska lämnas på elektronisk väg. Det framgår inte av direktivet vilken typ av uppgifter som slutrapporten ska innehålla. Av artikel 108 framgår att kommissionen kommer att anta bestämmelser om format för sammanfattningar och slutrapport. Föreskrifter om vilka uppgifter en slutrapport som ska inges till Läkemedelsverket ska innehålla och på vilket sätt rapporteringen till verket ska ske kan meddelas av regeringen som verkställighetsföreskrifter eller efter regeringens bemyndigande, av en förvaltningsmyndighet. Sådana föreskrifter kräver inte bemyndigande i lag. Artikel 107p.3 behöver alltså inte genomföras i lag.

I artikel 107q finns bestämmelser om att kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel på grundval av resultaten av en icke-interventionsstudie avseende säkerhet ska lämna rekommendationer om villkoren för godkännandet för försäljning ska ändras, tillfälligt återkallas eller upphävas. Av artikeln framgår att det därefter ska ske ett förfarande i samordningsgruppen om vad som ska hända med godkännandet (samordningsgruppen beskrivs i avsnitt 6.7). Medlemsstaterna ska därefter vidta nödvändiga åtgärder för att ändra, tillfälligt återkalla eller upphäva det berörda godkännandet i enlighet med den tidtabell för genomförandet som fastställts genom överenskommelsen. Om en ändring har överenskommit ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in en vederbörlig ansökan om ändring till de nationella behöriga myndigheterna, tillsammans med en uppdaterad produktresumé och

bipacksedel, inom ramen för den angivna tidtabellen för genomförandet. Såsom *Läkemedelsverket* påtalat bör de delar av artikeln som riktas mot medlemsstaterna och innehavaren av godkännandet för försäljning genomföras i svensk rätt. Genomförandet bör dock ske på en annan nivå än lag.

Av 2 c § tredje stycket läkemedelslagen framgår vilka bestämmelser i läkemedelslagen som inte ska gälla för TVBL. Som redogjorts för ovan gäller varken artikel 21a eller 22a för TVBL. Eftersom det inte går att kräva att en icke-interventionsstudie avseende säkerhet ska göras beträffande TVBL ska de nu föreslagna bestämmelserna i läkemedelslagen inte gälla för TVBL. Ett tillägg måste därför ske i 2 c § tredje stycket läkemedelslagen så att det framgår att bestämmelserna om tillstånd att företa en icke-interventionsstudie avseende säkerhet inte ska gälla för TVBL.

6.5 Märkning av läkemedel och bipacksedel

Regeringens förslag: Regeringen eller den myndighet som regeringen bestämmer ska få meddela föreskrifter om undantag från kravet i läkemedelslagen om att ett läkemedel ska vara försett med tydlig märkning.

Regeringens bedömning: Bestämmelserna i artikel 59 och övriga delar av artikel 63.3 behöver inte genomföras i lag.

Promemorians förslag och bedömning: I promemorian fanns inget sådant förslag. Promemorians bedömning överensstämmer med regeringens bedömning.

Remissinstanserna: *Läkemedelsverket* har anfört följande. Med anledning av att artikel 63.3 ändras kommer behörig myndighet att få möjlighet att medge undantag från kravet att märkning ska få innehålla vissa uppgifter och vara på svenska. Ändringen av artikeln medför att undantag från märkningskrav kan göras i vissa fall och följaktligen borde 4 § läkemedelslagen kompletteras med detta.

Skälen för regeringens förslag och bedömning: Enligt 4 § första stycket läkemedelslagen ska ett läkemedel vara av god kvalitet och vara ändamålsenligt. Ett läkemedel är ändamålsenligt om det är verksamt för sitt ändamål och vid normal användning inte har skadeverkningar som står i missförhållande till den avsedda effekten. Enligt andra stycket ska ett läkemedel vara fullständigt deklarerat, ha godtagbar och särskiljande benämning samt vara försett med tydlig märkning. Vidare anges att

regeringen eller, efter regeringens bemyndigande, Läkemedelsverket får medge undantag från kravet på fullständig deklaration.

Bemyndigandet har utnyttjats i 10 kap. 1 § läkemedelsförordningen där det anges att Läkemedelsverket får medge undantag från kravet på fullständig deklaration enligt 4 § andra stycket läkemedelslagen. Närmare bestämmelser om märkning och bipacksedel och undantag från dessa bestämmelser finns i Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2005:11) om märkning och bipacksedlar för läkemedel.

I direktiv 2001/83/EG finns bestämmelser om märkning och bipacksedel i avdelning V. I artikel 54 regleras vilka uppgifter som ska finnas på den yttre läkemedelsförpackningen eller, där sådan saknas, på läkemedelsbehållaren. I artikel 59 finns bestämmelser om att bipacksedeln ska utformas i överensstämmelse med sammanfattningen av produktens egenskaper och i vilken ordning upplysningarna ska lämnas. Av artikel 61 framgår att den yttre förpackningen eller bipacksedeln får innehålla symboler eller bildframställningar som är avsedda att förtydliga viss information som avses i artikel 54 och artikel 59.1 och annan information som är förenlig med sammanfattningen av produktens egenskaper och som är till nytta för patienten, dock under förutsättning att den inte har reklamkaraktär. Av artikel 63.1–2 följer att de uppgifter som anges i artiklarna 54, 59 och 62 avseende märkning samt bipacksedelns text ska anges på det eller de officiella språken i den medlemsstat där läkemedlet säljs.

Genom direktiv 2010/84/EU får artikel 63.3 ny lydelse. Av artikeln framgår att om läkemedlet inte är avsett att lämnas ut direkt till patienten, eller om det föreligger allvarliga problem beträffande tillgången till läkemedlet, får de behöriga myndigheterna, med förbehåll för åtgärder som de anser vara nödvändiga för att skydda människors hälsa, undanta enskilda läkemedel från kravet på att märkningen och bipacksedeln ska innehålla vissa uppgifter. De får också helt eller delvis undanta vissa läkemedel från kravet på att märkningen och bipacksedeln ska vara på det eller de officiella språken i den medlemsstat där läkemedlet har släppts ut på marknaden.

Artikeln föreskriver alltså om undantag från krav på märkning. Med märkning avses enligt definitionen i artikel 1 information på läkemedelsbehållaren eller på den yttre förpackningen. Såsom *Läkemedelsverket* anfört bör 4 § läkemedelslagen kompletteras med ett bemyndigande om att föreskrifter får meddelas även i fråga om undantag från lagens krav om tydlig märkning. I dag anges i paragrafen att undantag får ges från kravet på fullständig deklaration. Av förarbetena till paragrafen framgår att termen fullständig deklaration avser uppgifter som ska finnas på läkemedlets förpackning (prop. 1991/92:107 s. 79). Termen

fullständig deklaration i lagen torde därmed delvis omfatta sådant som avses när termen märkning används i direktivet. Redan i dag finns alltså delvis ett bemyndigande i lagen att medge undantag från sådant som definieras som märkning enligt direktivet. Tillägget i paragrafen är därmed delvis ett förtydligande.

Övrigt genomförande av det som är nytt i artikel 63.3 som avser undantag från krav på såväl märkning som bipacksedel behöver inte ske i lagform.

Genom direktiv 2010/84/EU får även artikel 59 ny lydelse som medför kompletterande regler om vilka upplysningar som ska finnas på bipacksedeln. Genomförandet av de delar artikeln som riktar sig mot nationell behörig myndighet bör ske på annan nivå än lag.

6.6 Unionsomfattande bedömning av säkerhetsfrågor efter det att godkännande för försäljning utfärdats

<p>Regeringens förslag: Hänvisningar i läkemedelslagen till artikel 36.1 i direktiv 2001/83/EG ska utgå.</p>

Promemorians förslag: Överensstämmer med regeringens förslag

Remissinstanserna: Ingen av remissinstanserna har uttalat sig särskilt om promemorians förslag.

Skälen för regeringens förslag: I 6 a och 6 d §§ läkemedelslagen anges att Läke medelsverket ska meddela de beslut som följer av kommissionens avgöranden och beslut. Bland annat anges att verket ska meddela det beslut som kommissionen meddelat i enlighet med artikel 36.1 i direktiv 2001/83/EG. Artikel n reglerar förfarande för att bl.a. ändra eller tillfälligt återkalla ett godkännande för försäljning som meddelats enligt reglerna om ömsesidigt erkännande av godkännanden. Enligt direktiv 2010/84/EU ska artikel 36 utgå. Följaktligen ska hänvisningarna till artikel n i läkemedelslagen tas bort. Syftet med att artikel n ska utgå är enligt skäl 27 i ingressen att förtydliga förfarandet för all unionsomfattande bedömning av säkerhetsfrågor rörande läkemedel efter det att godkännande för försäljning utfärdats. Antalet förfaranden begränsas till två, dels dem som grundar sig på artikel 31 (se avsnitt 6.7) och dels dem som medger en snabb utvärdering och är avsedda att tillämpas när skyndsamma åtgärder bedöms vara nödvändiga. Det skyndsamma förfarandet grundar sig och beskrivs i artiklarna 107i–k (se avsnitt 6.7).

6.7 Samordningsförfarande i unionen avseende säkerhetsövervakning

Regeringens bedömning: Bestämmelserna i artiklarna 27 och 107i–k behöver inte genomföras i lag.
Bestämmelserna i artikel 31.1 är uppfyllda genom gällande rätt.

Promemorians bedömning: Överensstämmer i huvudsak med regeringens bedömning.

Remissinstanserna: Läkemedelsverket har anfört att artiklarna 107i–k bör regleras på förordningsnivå.

Skälen för regeringens bedömning: Genom artikel 27 i dess lydelse enligt direktiv 2004/27/EG inrättades en samordningsgrupp för att granska alla frågor som rör godkännande för försäljning av ett läkemedel i fler än en medlemsstat. Samordningsgruppen består av en företrädare för varje medlemsstat och gruppens syfte är att stärka medlemsstaternas möjligheter att samarbeta. I svensk rätt finns regler om att Läkemedelsverket bl.a. ska medverka i samordningsgruppens arbete i läkemedelsförordningen. Genom en ändring i artikel 27 i dess lydelse enligt direktiv 2010/84/EU utökas samordningsgruppens mandat så att det också omfattar granskning av frågor om säkerhetsövervakning av läkemedel som har godkänts av medlemsstaterna. För att säkerställa samma nivå på den vetenskapliga expertkunskapen när det gäller beslut rörande säkerhetsövervakning regleras att samordningsgruppen bör utgå från vetenskapliga bedömningar och rekommendationer från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel vid EMA när den fullgör sin säkerhetsövervakning (kommittén beskrivs i avsnitt 6.4). Samordningsgruppen stärks även genom bl.a. nya tydliga regler om vilka expertkunskaer som krävs och regler om ledamöters oberoende och tystnadsplikt. Enligt artikeln ska varje behörig nationell myndighet kontrollera den vetenskapliga kvaliteten på utvärderingen och underlätta ledamöternas och experternas arbete. De medlemsstater som företräds i samordningsgruppen ska göra sitt yttersta för att uppnå enighet angående åtgärder som ska vidtas. De delar av artikeln som riktar sig mot den nationella behöriga myndigheten behöver inte genomföras i lagform.

Artikel 31.1 reglerar förfarandet för ömsesidigt erkännande och decentraliserat förfarande. I artikeln anges att medlemsstaterna i särskilda fall, då unionens intresse berörs, ska hänskjuta en fråga som uppkommit i samband med nu nämnda förfarande till kommittén för humanläkemedel. Det kan exempelvis vara en fråga som uppkommit i samband med en ansökan om godkännande för försäljning, eller tillfälligt återkallande eller

upphävande av ett godkännande för försäljning. Artikel 31.1 är i dag genomförd i 3 kap. 14 § läkemedelsförordningen. I bestämmelsen anges att Läkemedelsverket får inleda och delta i ett sådant förfarande som avses i artikel 31.1. Den ändring som nu görs i första stycket är enbart språklig. I artikeln införs även ett andra stycke om att när hänskjutandet är motiverat av utvärderingen av uppgifter från säkerhetsövervakningen av ett godkänt läkemedel ska ärendet hänskjutas till kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel. Tillägget omfattas av den befintliga regleringen i 3 kap. 14 § läkemedelsförordningen och medför således inget ytterligare genomförande.

Artiklarna 107i–k innehåller bestämmelser om ett nytt skyndsamt unionsförfarande vilket bör genomföras på en annan nivå än lag. Enligt artikel 107i ska en medlemsstat eller kommissionen, beroende på omständigheterna, inleda det förfarande som avses i artiklarna genom att informera de andra medlemsstaterna, EMA och kommissionen om att skyndsamma åtgärder anses nödvändiga till följd av utvärderingen av uppgifter som härrör från säkerhetsövervakningen av läkemedel, bl.a. om man överväger att tillfälligt återkalla eller upphäva ett godkännande för försäljning eller avslå ansökan om förnyat godkännande för försäljning. Om det läkemedel som berörs har erhållit godkännande för försäljning i mer än en medlemsstat ska EMA utan onödigt dröjsmål informera den som inlett förfarandet om resultatet av denna kontroll. I annat fall ska farhågorna för säkerheten behandlas av den berörda medlemsstaten. EMA eller medlemsstaten, beroende på vilket som är lämpligt, ska göra informationen om att förfarandet har inletts tillgänglig för innehavare av godkännande för försäljning. I artiklarna 107j–k finns de närmare reglerna som ska tillämpas för förfarandet. Av artiklarna framgår bl.a. att kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel ska göra en bedömning av ärendet som har inlämnats till myndigheten. Som ett led i bedömningen får innehavaren av godkännandet för försäljning lämna skriftliga kommentarer (107j.2). Samordningsgruppen ska inom 30 dagar efter det att kommittén lämnat sin rekommendation behandla rekommendationen och komma fram till en ståndpunkt om att bibehålla, ändra, tillfälligt återkalla, upphäva eller avstå från att förnya de berörda godkännandena för försäljning, inklusive en tidtabell för att genomföra den överenskomna ståndpunkten. Om de medlemsstater som företräds i samordningsgruppen enhälligt kommer överens om vilka åtgärder som krävs, ska ordföranden konstatera att enighet föreligger och sända överenskommelsen till innehavaren av godkännandet för försäljning och till medlemsstaterna. Medlemsstaterna ska vidta nödvändiga åtgärder för att bibehålla, ändra, tillfälligt återkalla eller avstå från att förnya godkännandet i enlighet med tidtabellen (107k.2). Om en överenskommelse

inte kan nås genom enhälligt beslut, ska den ståpunkt som omfattas av majoriteten översändas till kommissionen, som ska tillämpa förfarandet i artiklarna 33 och 34.

6.8 Övriga artiklar

Regeringens bedömning: Bestämmelserna i artiklarna 1, 8.3, 11, 21.4, 22c.1, 23.1–3, 23.4 andra stycket, 107b–h, 108 och 108a behöver inte genomföras i lag.

Bestämmelserna i artiklarna 17, 18, 21.3, 22, 22b, 22c.2, 23.4 första stycket, 108b, 121a–c, 123.4 och 127a är uppfyllda genom gällande rätt eller föranleder inga krav på genomförandeåtgärder.

Promemorians bedömning: Överensstämmer i huvudsak med regeringens bedömning.

Remissinstanserna: Läkemedelsverket har anfört att delar av artiklarna 23.4 andra stycket och 107b–h bör regleras på förordningsnivå.

Skälen för regeringens bedömning: De närmare bestämmelserna om säkerhetsövervakning i svensk rätt finns framförallt i läkemedelsförordningen och i Läkemedelsverkets föreskrifter. Som angetts tidigare har de flesta av direktivets bestämmelser sådant tekniskt och detaljerat innehåll att dessa lämpligen bör genomföras på annan nivå än lag. Vissa artiklar bedöms dessutom redan vara genomförda i svensk rätt eller inte kräva någon reglering.

I artikel 1 finns nya definitioner av bl.a. säkerhetsstudie efter det att produkten godkänts, system för säkerhetsövervakning samt master file för systemet för säkerhetsövervakning. I artikel 8.3 och 11 finns nya regler om dokumentationskrav vid ansökan om godkännande av försäljning. Genomförandet av dessa artiklar bör ske på annan nivå än lag.

I artiklarna 17 och 18 ersätts hänvisning till artikel 27 med hänvisning till artikel 28. Artiklarna reglerar förfarande för godkännande för försäljning och har genomförts genom 3 kap. läkemedelsförordningen. Eftersom det nu enbart är fråga om att ändra hänvisningar föranleder de ändrade lydelserna av artiklarna 17 och 18 inte något genomförande.

Artikel 21.3, som rör förfarandet för godkännande för försäljning, ersätts med en ny bestämmelse. Enligt artikeln ska de nationella behöriga myndigheterna utan dröjsmål offentliggöra godkännandet för försäljning tillsammans med bipacksedeln, produktresumén och alla villkor som fastställts i enlighet med artiklarna 21a, 22 och 22a, tillsammans med tidsfrister för uppfyllandet av dessa villkor för varje läkemedel som de har godkänt. Med begreppet offentliggörs i detta sammanhang torde inte avses

att den aktuella myndigheten aktivt måste kungöra eller på annat sätt publicera besluten utan endast att besluten i fråga ska hållas tillgängliga för den som önskar ta del av dem. För detta talar att det i flera andra översättningar av direktiven sägs att handlingarna ska göras "tillgängliga" (jfr även bedömning i prop. 2005/06:70 s. 157). De aktuella besluten är offentliga handlingar som den som önskar kan ta del av i enlighet med tryckfrihetsförordningens bestämmelser. Detta gäller även bipacksedeln, produktresumén och alla villkor som fastställts, tillsammans med tidsfrister för uppfyllandet av dessa villkor. Beslut om att bevilja ett godkännande för försäljning offentliggörs också på Läke medelsverkets webbsida på Internet. Artikelns krav är därför redan genomfört i svensk rätt.

Artikel 21.4, som rör förfarandet för godkännande för försäljning, ersätts med en ny bestämmelse som anger att den nationella behöriga myndigheten ska utarbeta en utredningsrapport och ge kommentarer till dokumentationen. Vidare anges att den offentliga utredningsrapporten ska innehålla en sammanfattning som bland annat ska innehålla ett avsnitt om villkoren för användningen av läkemedlet. Genomförandet bör ske på annan nivå än lag.

Artikel 22 ersätts i direktiv 2010/84/EU med en ny bestämmelse. Artikel 22 behandlar möjligheten att förena ett godkännande för försäljning av ett läkemedel med villkor och fick sin nuvarande lydelse genom direktiv 2004/27/EG. I artikel 22 anges att villkoren får avse läkemedlets säkerhet, rapportering till behöriga myndigheter av tillbud och åtgärder som ska vidtas. Vidare anges att godkännandet får beviljas endast på objektiva och verifierbara grunder och att det ska bygga på något av de skäl som anges i bilaga I. I direktiv 2010/84/EU har tillagts att godkännandet får beviljas om sökanden kan visa att denne inte har möjlighet att lämna fullständiga uppgifter om effekt och säkerhet vid normal användning. Artikel 22 är i dag genomförd genom 6 § läkemedelslagen och 3 kap. 19 § läkemedelsförordningen. Enligt 6 § läkemedelslagen får ett godkännande av ett läkemedel förenas med särskilda villkor som ska omprövas årligen. Enligt 3 kap. 19 § läkemedelsförordningen ska beslut om villkor utformas i enlighet med vad som föreskrivs om villkor vid godkännande för försäljning i bilaga I till Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG. I bilaga I, del II, punkt 6 finns bestämmelser om dokumentation vid ansökningar i undantagsfall. Här anges att om sökanden inte har möjlighet att lämna fullständiga uppgifter om effekt och säkerhet vid normala användningsbetingelser på grund av att indikationerna för vilka produkten är avsedd uppträder sällan, den kunskap som uppnåtts inte medger fullständiga upplysningar eller det skulle strida mot allmänt vedertagna medicinsk-etiska principer att insamla sådana

uppgifter, får godkännandet för försäljning beviljas på villkor att vissa krav uppfylls. Vidare anges vad kraven kan omfatta. Dessa krav är mer specifika än vad som framgår av artikel 22 men kan sägas vara till skydd för enskilda. De ändringar av artikeln som nu görs bedöms därför vara uppfyllda genom gällande rätt.

Artikel 22b riktar sig till kommissionen.

Artikel 22c, som rör förfarandet för godkännande för försäljning, är ny och innehåller två punkter. I punkten 1 regleras att innehavaren av ett godkännande för försäljning i sitt riskhanteringssystem ska införa de villkor som avses i artiklarna 21a, 22 eller 22a. Med riskhanteringssystem avses enligt definitionen i artikel 1d en rad säkerhetsövervakningsåtgärder och ingripanden som utformats för att identifiera, specificera, förebygga eller minimera riskerna med ett läkemedel, och de omfattar också en bedömning av åtgärdernas och ingripandens effektivitet. I 9 a § läkemedelslagen och 4 kap. 2 § läkemedelsförordningen regleras de allmänna skyldigheter som åvilar en innehavare av ett godkännande när det gäller systemet för säkerhetsövervakning. Mer detaljerade krav meddelas genom Läke-medelsverkets föreskrifter. De krav som följer av artikel 22c.1 bör därför genomföras på annan nivå än lag. I punkt 2 regleras att medlemsstaterna ska meddela EMA vilka godkännanden för försäljning som beviljats med förbehåll för de villkor som avses i artiklarna 21a, 22 eller 22a. I 2 kap. 1 § läkemedelsförordningen regleras att Läke-medelsverket ska fullgöra de skyldigheter att lämna underrättelser eller att i övrigt lämna ut uppgifter eller handlingar som ankommer på medlemsstaten. Även den underrättelseskyldighet som följer av artikel 22c.2 faller inom bestämmelsens tillämpningsområde. Punkten 2 bedöms således vara uppfylld genom gällande rätt.

Artikel 23, som rör förfarandet för godkännande för försäljning, fick sin nuvarande lydelse genom direktiv 2004/27/EG vilket även medförde ett genomförande i svensk rätt. Artikeln är uppdelad i fyra olika punkter som nu delvis får en ny lydelse.

Artikel 23.1 anger att efter det att ett godkännande för försäljning beviljats ska innehavaren med avseende på tillverknings- och kontrollmetoder, ta hänsyn till den vetenskapliga och tekniska utvecklingen, och göra de ändringar av läkemedlet som kan krävas för att läkemedlet ska kunna tillverkas och kontrolleras enligt allmänt vedertagna vetenskapliga metoder. Jämfört med de mer detaljerade krav som innehavaren av ett godkännande för försäljning har att följa enligt artikel 104 torde direktivet i denna del mer avse krav på att upprätthålla en allmän kunskap på viss nivå (artikel 104 behandlas i avsnitt 6.2.2). Artikeln bedöms därför vara tillgodosedd genom 9 a § läkemedelslagen som föreskriver att den som fått ett läkemedel godkänt ska följa utvecklingen och inom ramen för

godkännandet ändra läkemedlet om det behövs. Av artikel 23.1 följer vidare att ändringarna av läkemedlet ska godkännas av den behöriga myndigheten. Direktivet i denna del får antas syfta på ändringar som går utöver det som omfattas av godkännandet för försäljning. Det bedöms inte behöva införas några nya föreskrifter om att sådana ändringar kräver nya godkännanden.

I artikel 23.2 första stycket anges att innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna nya uppgifter som kan medföra ändringar av uppgifter och handlingar som avses i artiklarna 8.3, 10, 10a, 10b och 11 eller artikel 32.5 eller i bilaga I. I artikel 23.2 andra stycket har tagits in närmare bestämmelser om vilken typ av information som innehavaren enligt första stycket ska lämna till den behöriga myndigheten, nämligen att informationen ska innehålla både positiva och negativa resultat av kliniska prövningar eller andra studier vid alla indikationer och i alla populationer, oberoende av om detta är infört i godkännandet för försäljning, samt uppgifter om läkemedlets användning där denna användning inte omfattas av de villkor som anges i godkännandet för försäljning. Liknande bestämmelser finns i dag i Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2001:12) om säkerhetsövervakning av läkemedel. Artikel 23.3 anger att innehavaren av godkännandet bl.a. ska se till att produktinformationen är vetenskapligt uppdaterad. Ändringarna av artikel 23.2–3 bör genomföras på annan nivå än lag.

Artikel 23.4 första stycket anger att den behöriga myndigheten när som helst får begära att innehavaren av godkännandet för försäljning utan dröjsmål överlämnar uppgifter som visar att risk/nyttaförhållandet fortfarande är gynnsamt. Med nytta/riskförhållande avses enligt artikel 1 i direktiv 2004/27/EG en utvärdering av ett läkemedels positiva terapeutiska effekter i förhållande till varje risk som har att göra med läkemedlets kvalitet, säkerhet eller effekt med avseende på användarens hälsa eller folkhälsan. Enligt 10 § läkemedelslagen ska Läkemedelsverket fortlöpande kontrollera ett läkemedel som har godkänts och pröva om godkännandet fortfarande bör gälla. Läkemedelsverket får förelägga den som fått godkännandet att visa att läkemedlet fortfarande uppfyller kraven för godkännandet. För att ett godkännande ska beviljas krävs bl.a. enligt 4 § läkemedelslagen att läkemedlet är ändamålsenligt. Ett läkemedel är ändamålsenligt om det är verksamt för sitt ändamål och vid normal användning inte har skadeverkningar som står i missförhållande till den avsedda effekten. Den närmare innebörden av begreppet ändamålsenligt ska enligt förarbetena till paragrafen fastställas i rättstillämpningen (prop. 1991/92:107 s. 79). Begreppet motsvarar i allt väsentligt direktivens nytta/riskförhållande. Det innebär att Läkemedelsverket redan i dag kan förelägga en innehavare av ett godkännande för försäljning att visa att

nytta/risikförhållandet är gynnsamt. Regeringen har i tidigare förarbeten gjort bedömningen att bestämmelsen i artikel 23 om att innehavare är skyldig att besvara en begäran från verket redan är uppfyllt genom läkemedelslagens bestämmelse om föreläggande (prop. 2005/06:70 s. 105). Ett beslut om föreläggande får förenas med vite. Det nya i artikeln är att det anges att innehavaren fullt ut och utan dröjsmål ska besvara en sådan begäran. Det bedöms inte att det krävs något ytterligare genomförande med anledning av dessa krav på innehavaren.

Bestämmelsen i artikel 23.4 andra stycket är ny och innebär att den nationella behöriga myndigheten när som helst får begära att innehavaren av godkännandet för försäljning överlämnar en kopia av master file för systemet för säkerhetsövervakning. Innehavaren ska översända kopian senast sju dagar efter det att begäran har mottagits. Genomförandet av artikeln bör ske på annan nivå än lag.

Artiklarna 107b–g reglerar periodiska säkerhetsrapporter. Bestämmelser om periodiska säkerhetsrapporter finns redan i dag i direktiv 2001/83/EG och regleras i Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2001:12) om säkerhetsövervakning av läkemedel. Genom direktiv 2010/84/EU införs nya bestämmelser om periodiska säkerhetsrapporter. Nya regler är att innehavare av godkännande för försäljning ska lämna periodiska säkerhetsrapporter till EMA (artikel 107b). Det regleras även vad rapporterna ska innehålla och att de ska lämnas elektroniskt samt att EMA ska göra rapporterna tillgängliga för bl.a. Läkemedelsverket genom Eudravigilance-databasen (107b). Vidare finns nya regler om att det i godkännandet för försäljning ska anges hur ofta och när de periodiska säkerhetsrapporterna ska lämnas (107c.1). Innehavare av godkännande för försäljning som har beviljats före den 21 juli 2012 och som inte underställts villkor om när och hur ofta de periodiska säkerhetsrapporterna ska lämnas, ska emellertid fortfarande lämna rapporterna till de nationella behöriga myndigheterna antingen omedelbart eller i enlighet med de tidsintervaller som anges i direktivet (107c.2). Det införs även regler som gör det möjligt att fastställa enhetliga rapporteringsintervaller och inlämningsdatum för rapporter för alla läkemedel som innehåller samma aktiva substans eller samma kombination av aktiva substanser (107c.4–6). Förutom nämnda krav om rapportering av periodiska säkerhetsrapporter innehåller direktivet nya regler om den utvärdering som ska göras av rapporterna. Huvudregeln är att de nationella behöriga myndigheterna ska bedöma rapporterna för att fastställa om det föreligger nya risker eller om riskerna har förändrats eller om risk/nyttaförhållandet för läkemedlen har ändrats (107d). Däremot ska en enda utvärdering göras av sådana rapporter som bl.a. godkänts i mer än en medlemsstat (107e). För sådan utvärdering finns ett samordnings-

förfarande inom unionen (107e). Genomförandet av artiklarna bör ske på annan nivå än lag.

I artikel 107h regleras signaldetektion. Sådan detektion har tidigare inte reglerats. Någon definition av signaldetektion finns inte i direktivet. Arbetet med signaldetektion kan beskrivas som inhämtning av kunskap från flera olika källor om misstänkta läkemedelsbiverkningar. Det kan bl.a. vara att utreda och bedöma periodiska säkerhetsrapporter från läkemedelsindustrin som att bevaka den vetenskapliga litteraturen. Direktivet reglerar att för de läkemedel som godkänts i enlighet med direktivet, dvs. där den centrala proceduren inte använts, ska Läkemedelsverket tillsammans med EMA övervaka resultat och åtgärder som vidtagits för att minimera riskerna som ingår i riskhanteringsplanerna, bedöma uppdateringar av riskhanteringssystemet samt övervaka uppgifter i Eudravigilance-databasen. En första bedömning av risk/nytta-förhållandet ska ske av kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel. Artikel 107a ålägger vidare EMA och Läkemedelsverket en skyldighet att informera den som fått ett läkemedel godkänt så snart en förändring skett i risk/nytta-förhållandet. Genomförandet bör ske på en annan nivå än lag.

Artiklarna 107l, 108b, 121a–c, 123.4 och 127a riktar sig till bl.a. EMA och kommissionen.

Förutom de bestämmelser om säkerhetsövervakning som finns i direktivet framgår av artikel 108 att kommissionen i syfte att harmonisera genomförandet av säkerhetsövervakning som fastställs i direktivet ska anta bestämmelser om genomförandet som täcker bl.a. artiklarna 101, 104, 104a, 107 och 107a. Det gäller minimikrav för kvalitetssystem för den säkerhetsövervakning som utförs av de nationella behöriga myndigheterna, användning av internationellt vedertagen terminologi, format och standarder för genomförandet av säkerhetsövervakning samt format och innehåll för elektronisk överföring av misstänkta biverkningar från medlemsstaterna. Enligt artikel 108a ska EMA utarbeta en vägledning till god praxis vad gäller säkerhetsövervakning av läkemedel för berörda myndigheter.

7 Ikraftträdande- och övergångsbestämmelser

Regeringens förslag: Lagändringarna ska träda i kraft den 21 juli 2012.

Äldre bestämmelser om när en ansökan om förnyelse av ett godkännande för försäljning senast ska komma in till

Läkemedelsverket gäller fortfarande i fråga om humanläkemedel för vilka beviljade godkännanden löper ut senast den 31 augusti 2013.

De nya bestämmelserna om icke-interventionsstudier avseende säkerhet tillämpas inte på sådana studier som har inletts före den 21 juli 2012.

Regeringens bedömning: Bestämmelserna i artiklarna 2.1 och 2.3–2.7 i direktiv 2010/84/EU behöver inte genomföras i lag.

Promemorians förslag: Överensstämmer huvudsakligen med regeringens förslag. I promemorian fanns ingen bedömning av om artiklarna 2.1 och 2.3–7 i direktiv 2010/84/EU behöver genomföras i lag.

Remissinstanserna: *Läkemedelsverket* har anfört följande. Om kravet på att innehavaren av godkännandet för försäljning ska ha ett system för säkerhetsövervakning ska framgå av 9 a § läkemedelslagen (1992:859) bör övergångsbestämmelserna i artikel 2.1 i direktiv 2010/84/EU avseende master file för systemet för säkerhetsövervakning framgå av lagen alternativt bör verket bemyndigas att föreskriva om sådant. Läkemedelsverket instämmer i promemorians förslag om övergångsbestämmelser avseende ansökan om förnyat godkännande.

Skälen för regeringens förslag och bedömning: Av artikel 3 i direktiv 2010/84/EU följer att medlemsstaterna ska anta och offentliggöra de lagar och andra författningar som är nödvändiga för att följa direktivet senast den 21 juli 2012. Vidare anges att ändringarna ska tillämpas från och med detta datum.

Lagändringarna kräver ett föreberedelsearbete inför tillämpningen av bestämmelserna och de föreskrifter som ska antas på annan nivå än lag, för såväl industrin som för Läkemedelsverket och hälso- och sjukvården vilket gör att det krävs vissa övergångsbestämmelser.

I 8 e § läkemedelslagen föreslås att en ansökan om förnyelse av ett godkännande av ett humanläkemedel ska ha inkommit till Läkemedelsverket senast nio månader innan godkännandet upphör att gälla. Enligt den tidigare bestämmelsen skulle ansökan ha inkommit till verket senast sex månader innan godkännandet upphör att gälla. Den nya bestämmelsen kan inte få verkan direkt eftersom den innebär en tidigareläggning av den aktuella gränsen för inlämnande. För att ge ingivarna en faktisk möjlighet att uppfylla kraven och Läkemedelsverket möjlighet att informera om den nya bestämmelsen ska äldre bestämmelser om när en ansökan om förnyelse senast ska komma in till verket fortfarande gälla för beviljade godkännanden som löper ut senast den 31 augusti 2013.

Genom direktivet införs i läkemedelslagen nya bestämmelser om icke-interventionsstudier avseende säkerhet. Läkemedelsföretagen genomför

redan idag icke-interventionsstudier avseende säkerhet. För de studier som har påbörjats före lagens ikraftträdande ska de nya bestämmelserna inte tillämpas. Av övergångsbestämmelserna till direktivet (artikel 2.2) framgår att det förfarande som avses i artiklarna 107m–107q, dvs. som rör icke-interventionsstudier avseende säkerhet, endast ska tillämpas på studier som inletts efter den 21 juli 2012.

Några övriga övergångsbestämmelser till följd av ändringarna i läkemedelslagen bedöms inte nödvändiga. Det innebär att kravet på att den sakkunnige även ska vara verksam inom EES kommer att gälla från lagens ikraftträdande. De som vid denna tidpunkt redan är sakkunniga kommer att vara bekanta med regelverket och därigenom redan betraktas som verksamma.

Enligt artikel 2.1 i direktiv 2010/84/EU ska medlemsstaterna se till att kravet i artikel 104.3b om att innehavaren av godkännandet för försäljning ska upprätthålla och på begäran tillhandahålla en master file för systemet för säkerhetsövervakning för ett eller flera läkemedel, tillämpas på godkännanden för försäljning som beviljats före den 21 juli 2012, antingen från och med den dag då dessa godkännanden för försäljning förnyas, eller den 21 juli 2015, beroende på vilket som inträffar först. Liknande övergångsbestämmelser avseende de skyldigheter som åligger innehavaren av godkännandet för försäljning enligt direktivet finns i artikel 2 punkterna 3–7. I punkterna 3–6 finns övergångsbestämmelser avseende kravet att lämna information om misstänkta biverkningar till Eudravigilance-databasen fram till dess att databasen tagits i bruk (unionens databas för säkerhetsövervakning och nätverk för databehandling). I punkten 7 finns övergångsbestämmelser avseende kravet att lämna in periodiska säkerhetsrapporter till databasen. *Läkemedelsverket* har anfört att det bör övervägas om övergångsbestämmelse i artikel 2.1 bör framgå av lag. Som redogjorts för i avsnitt 6.2.2 gör regeringen bedömningen att de krav som följer av artikel 104.3 b bör genomföras på annan nivå än lag. Även genomförandet av övergångsbestämmelsen bör då genomföras på annan nivå än lag. Samma bedömning görs för övergångsbestämmelserna i artikel 2.3–7.

8 Konsekvenser

Som angetts tidigare är läkemedelslagstiftningen i Europeiska unionen sedan länge i stor utsträckning styrd av direktiv och förordningar som syftar till att skapa en enhetlig läkemedelsmarknad samt att skydda folk- och djurhälsan. Regler kring säkerhetsövervakning av läkemedel har funnits sedan det första läkemedelsdirektivet kom 1965. En oberoende studie påbörjades av Europeiska kommissionen 2004. Studien visade på flera brister inom området säkerhetsövervakning.

Förslagen syftar främst till att förbättra skyddet för folkhälsan i gemenskapen, samtidigt som den inre marknaden för läkemedel stärks genom att stärka och rationalisera regelverket för säkerhetsövervakning. Detta uppnås genom att

- klargöra de ansvariga parternas roller och ansvarsområden
- rationalisera beslutsförfaranden om läkemedelssäkerhet
- förbättra öppenheten och informationen i frågor som rör läkemedels-säkerhet
- stärka företagens system för säkerhetsövervakning
- säkerställa proaktiv och proportionell insamling av högkvalitativa uppgifter
- involvera berörda parter i säkerhetsövervakningen.

Läkemedelsverket är den myndighet i Sverige som ansvarar för tillsynen av läkemedel och som närmast berörs av de nya reglerna. Säkerhetsövervakning av läkemedel finansieras med de årsavgifter som Läkemedelsverket tar ut för godkända läkemedel. Det är oklart om avgiften kommer att räcka till för de utökade arbetsuppgifter som tillkommer Läkemedelsverket till följd av de nya reglerna. Bland annat ska Läkemedelsverket sätta upp och förvalta en nationell webbplats för läkemedel, få en förändrad roll i rapporteringsprocessen då denna ska samordnas med andra läkemedelsmyndigheter i övriga Europeiska Unionen, vara mer öppen och informera mer beträffande utredningar, samt få ändrade uppgifter vad beträffar signaldetektion samt tillsyn av säkerhetsstudier. Årsavgiften kan således komma att behöva justeras när genomförandet av den nya lagstiftningen är klar på EU-nivå.

Såväl *Läkemedelsverket* som *Läkemedelsindustriföreningens Service AB* konstaterar att det ännu inte är möjligt att förutse hur avgiften kommer att påverkas.

Förvaltningsrätten i Uppsala konstaterar att det är oklart om den årsavgift som tas ut av Läkemedelsverket för godkända läkemedel kommer att räcka till för de utökade arbetsuppgifter som tillkommer Läkemedelsverket till följd av de nya reglerna. Om årsavgiften justeras kan besluten

överklagas. Om avgifterna höjs är det tänkbart att fler begär nedsättning hos Läkemedelsverket, vilket kan innebära en ökning av antalet överklagade beslut. Vidare anføres att tanken med ändringsdirektivet är att det ska bli lättare att rapportera och hantera misstänkta biverkningar. Detta kan också leda till fler förelägganden, indragna tillstånd och att ansökningar om förnyade tillstånd avslås, vilket i sin tur kan generera fler överklaganden. Det är Förvaltningsrätten i Uppsala som hanterar dessa överklaganden.

Regeringen anser att läget är svårbedömt. Förslagen i lagrådsremissen kan sammantaget förväntas leda till en något ökad måltillströmning till förvaltningsdomstolarna, men ökningen bedöms inte vara större än att den ryms inom befintliga ramar. Om antalet mål i framtiden skulle visa sig vara betydande, måste en översyn göras och eventuellt ytterligare medel tillföras Sveriges Domstolar.

Ändringarna träder i kraft i juli 2012 men p.g.a. övergångsbestämmelserna kommer vissa delar att träda i kraft betydligt senare. Genomförandet av förordningen och direktivet sker parallellt av den Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) och nationella behöriga myndigheter, men många nationella frågor kan inte lösas förrän EMA bestämt riktningen.

En ökning av antalet spontanrapporter förutses främst p.g.a. att konsumentrapportering införs men också därför att nya typer av rapporter tillkommer (t.ex. för icke allvarliga biverkningar) och att definitionen av biverkningar ändras, bl.a. så att även felmedicineringar ska rapporteras. Det senare innebär att Läkemedelsverket måste samarbeta med andra myndigheter som t.ex. Socialstyrelsen och hantera ett ökat antal duplikatrapporter (rapporter om samma incident från flera håll). Antalet periodiska säkerhetsrapporter (PSUR:ar) kommer sannolikt att minska vilket innebär att signalspaningen måste ökas för att kompensera för minskad information om säkerhetsfrågor. Uppföljning av litteraturrapporter förutspås också att öka. Antalet förfrågningar från hälso- och sjukvård och begäran om utlämnande av allmänna handlingar med anledning av den ökade öppenheten och ändrade hanteringen av säkerhetsuppföljning beräknas öka. En uppskattning av behovet av nya tjänster p.g.a. nya regler för spontanrapportering och signalspaning är sju farmaceuter eller motsvarande.

Antalet inskickade PSUR:ar kommer att minska p.g.a. att vissa innehavare (generika) inte längre har den skyldigheten. Storleken på minskningen beror på hur EMA och nationella behöriga myndigheter kommer att sätta kriterierna för när en PSUR måste lämnas in. Då PSUR:ar i framtiden kommer att ha ett större inslag av risk/nyttaanalys blir de mer komplexa än tidigare. Principen att det land som var rapportör/referensland vid godkännandet också ska sköta uppföljningen innebär

att Sverige kommer att få många av de utredningsuppdrag som är förknippade med PSUR:ar. De nya PSUR-reglerna är beroende av att EMA:s databas för EudraVigilance har full funktionalitet, vilket troligen inte kommer att ske före 2015.

Den nya kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel, PRAC, kommer att få ett stort antal arbetsuppgifter, betydligt fler än dess nuvarande motsvarighet, Arbetsgruppen för säkerhetsövervakning (PhVWP). Läkemedelverket har idag tre personer involverade i PhVWP men beräknar att det blir fyra personer när den nya lagstiftningen om PRAC träder i kraft. Kraven på intern samordning mellan PRAC, kommittén för humanläkemedel, CHMP, och samordningsgruppen för ömsesidigt erkännande och decentraliserat förfarande, CMDh, kommer att öka väsentligt.

CMDh får utökade uppgifter inom säkerhetsområdet och får därmed ytterligare en uppgift inom det vetenskapliga området även om gruppens arbete fortfarande fokus på rent regulatoriska frågor. CMDh får dessutom ett mandat att rösta i bl.a. säkerhetsövervakningsfrågor. En uppskattning är att CMDh får utöka sina mötesdagar på EMA från 3 till 4 dagar per månad och att ytterligare en årsarbetare krävs för att klara de nya uppgifterna.

En riskhanteringsplan ska skickas in elektroniskt och förvaras i ett elektroniskt arkiv, det är ännu inte klart var detta arkiv ska finnas och vem som har ansvaret för det. En sammanfattning av riskhanteringsplanen ska upprättas och publiceras på nationella webbportaler och måste då översättas till nationellt språk. Detta är nya uppgifter jämfört med vad som gäller idag.

Myndigheterna får möjlighet att i samband med eller efter godkännandet kräva in en uppföljande säkerhets- eller effekt/effektivitetsstudie. Innehavarna får dessutom skyldighet att skicka in alla studier, även icke-interventionsstudier avseende säkerhet. Dessa nya uppgifter berör Sverige mer än de flesta andra länder då vi är rapportör/referensland för många produkter. Sammanfattningar av utvärderingen av rapporterna ska göras och översättas.

Hänskjutanden baserade på ett läkemedels säkerhet (artikel 31 i direktiv 2001/83/EG) kommer i framtiden att utredas av respektive rapportör/referensland vilket innebär fler uppdrag för Sverige. Eftersom rekommendationer från PRAC kommer att publiceras vilket innebär att arbetet med aktiv uppföljning gentemot innehavarna kommer att bli mindre.

Nationella behöriga myndigheter får en skyldighet att ha ett kvalitets-system etablerat för att säkerställa att myndigheten har en adekvat och effektiv organisation för säkerhetsarbetet. För att uppfylla dessa krav

räknar man med att på varje myndighet ha en auditör, en kvalitetsansvarig samt en person som administrativt stöd.

Innehavarna får en skyldighet att ha en master file för säkerhetsövervakning. Master file behöver inte utvärderas av myndigheterna utan efterlevnaden ska istället kontrolleras genom inspektioner. Myndigheterna måste också få information om master file ändras på något sätt. Eftersom det är innehavarna själva som utser den medlemsstat som utövar tillsynen är det svårt att mer exakt uppskatta omfattningen av dessa inspektioner och ändringshantering. Bedömningen är för närvarande att ytterligare en inspektör behövs.

Läkemedelsverket är enligt bestämmelserna skyldigt att upprätta och underhålla en webbportal som ska innehålla vissa uppgifter samt vara kopplad till EMA:s motsvarighet. Förutom att utveckla denna applikation ska portalen kontinuerligt matas med uppgifter som t.ex. sammanfattningar av riskhanteringsprogram, rapporter, listor och säkerhetsmeddelanden. Många dokument kräver dessutom översättning före publicering.

Kommande harmonisering av säkerhetsmeddelanden kräver en kontaktperson mellan EMA och Läkemedelsverket vilket tillsammans med uppgifterna för webbportalen kräver rekrytering av en medicinskt/farmaceutiskt kunnig person.

Möjligheten för PRAC att anordna s.k. public hearings kommer att ställa krav även på nationella myndigheter att se till att lokala intressenter får möjlighet att interagera. Likaså kommer listan på särskilt övervakade produkter att innebära att ökade kontakter med hälso- och sjukvård, patienter, industri och allmänhet. Dessutom tillkommer ett merarbete med granskning av produktinformation. Även ett förväntat stort antal frågor relaterade till säkerhet i allmänhet och specifikt till listan på särskilt övervakade produkter, ny biverkningsdefinition och nya sätt att rapportera kommer att ge behov av resursökning på informationsidan.

De förändringar som den reviderade lagstiftningen medför har inverkan på både de centrala och nationella IT-systemen. Förutom de helt nya applikationerna som t.ex. webbportalen kommer nationella myndigheter att behöva ändra sina rutiner och interna arbetsprocesser. Detta i sin tur innebär att befintliga systemstöd behöver mer eller mindre omfattande justeringar. Generellt kan sägas att ett stort arbete, som innefattar både interna och externa resurser, kommer att läggas ner under genomförandefasen (2011–2015) men att när väl allt är på plats är bedömningen att behovet av resursförstärkning på IT-sidan inte blir särskilt stort. Det är idag inte möjligt att kvantifiera behovet eftersom EMA först måste etablera sina IT-system och rutiner för att nationella myndigheter ska veta

hur anpassning ska ske. Det blir många frågor kring integration, standardisering och förväntad påverkan på myndigheternas interna system.

Exempel på IT-förändringar är den webbportal som respektive nationell myndighet ska realisera, elektronisk biverkningsrapportering via fastställt elektroniskt formulär, överföring av information till EMA:s databaser, hantering av master files, riskhanteringsplaner samt villkorade godkännanden inklusive studier efter det att läkemedlen godkänts. Kravet på intern kontroll av myndighetens biverkningsssystem kommer också att ställa större krav på dokumentation kring IT-systemen.

Sammanfattningsvis är Läkemedelsverkets uppskattning att ytterligare resurser i storleksordningen 15 läkare/farmaceuter och en assistent behövs när lagstiftningen är fullt genomförd. En uppskattad årlig kostnad beräknas till 16 500 000 kronor. Årsavgiften kan således komma att behöva justeras när genomförandet av den nya lagstiftningen är klar på EU-nivå. *Läkemedelsindustriföreningens Service AB* ställer sig tveksam till att den uppskattade ökade kostnaden för personal ska behöva vara så stor. Särskilt som industrin kan behöva stå för denna kostnad genom höjda avgifter. I nuläget är det svårt att helt överblicka hur förändringarna kommer att ändra sättet att arbeta och om eventuella avgiftsjusteringar kan komma att bli aktuella.

För hälso- och sjukvården innebär förslaget att rapportering av biverkningar omfattar även icke allvarliga biverkningar och felmedicineringar. Sättet att rapportera underlättas genom elektroniska mallar och klarare rapporteringsvägar men i ett övergångsskede kommer information och utbildning att behövas. För patienternas del innebär det att man förhoppningsvis levererar biverkningsrapporter som ökar kunskapen om läkemedel på marknaden. Enligt kommissionens konsekvensanalys skulle förbättrad folkhälsa innebära att samhället tjänar mellan 237 och 2400 miljoner Euro per år. I relation till antalet invånare skulle Sveriges del bli mellan 43 och 432 miljoner kronor.

Sveriges Kommuner och Landsting, Kronobergs läns landsting, Uppsala läns landsting och *Region Skåne* konstaterar att information och utbildningsinsatser kommer att leda till ökade kostnader för vården.

Den som fått ett läkemedel godkänt får också en förändrad roll i det nya säkerhetsövervakningssystemet. Ett läkemedelsföretag ska hålla och uppdatera en master file för varje godkänt läkemedel samt ha ett riskhanteringssystem på plats för varje nytt godkänt läkemedel. Kommissionens konsekvensanalys pekar på minskade kostnader för industrin främst beroende på minskad byråkrati p.g.a. enklare och färre rapporteringsvägar, minskade krav på periodiska säkerhetsrapporteringar, att EMA ansvarar för viss litteratursökning och nytt system för säkerhetsövervakning (en master file per företag istället för per produkt). För svensk industri är

påverkan mindre då de flesta läkemedelsföretagen har sitt huvudkontor utanför Sveriges gränser. En förenklad biverkningsrapportering är den del som också berör svensk läkemedelsindustri och kommissionen har beräknat 77 miljoner Euro i minskade kostnader för denna del. Svenska läkemedelsföretag har enligt Läkemedelsindustriföreningen Service AB 2,2 procent av försäljningen inom EES och i så fall skulle kostnadsbesparingen bli 16,9 miljoner kronor. *Läkemedelsindustriföreningens Service AB* ifrågasätter beräkningen av besparingarna och anser att förslaget snarast är kostnadsneutralt för företagen.

Konsekvensutredning

Innan en myndighet beslutar föreskrifter och allmänna råd, ska myndigheten enligt förordningen (2007:1244) om konsekvensutredning vid regelgivning bland annat utreda föreskrifternas kostnadsmissiga och andra konsekvenser i den omfattning som behövs i det enskilda fallet och dokumentera utredningen i konsekvensutredningen.

Lagrådsremissen innehåller förslag för att genomföra vissa av artiklarna i direktiv 2010/84/EU i lag. Några alternativa lösningar synes inte föreligga för genomförandet av ovan nämnda direktivsändring än att föra in ändringar i läkemedelslagen (1992:859).

De aktörer som kommer att beröras av förslagen är företag samt hälso- och sjukvården. Därutöver berörs även Läkemedelsverket som beslutar om godkännande och utöver tillsyn på området. Vad gäller de kostnadsmissiga konsekvenserna har dessa så långt som dessa kan förutses redovisats ovan. Detsamma gäller för regelverkets inriktning och syfte. Regleringen överensstämmer med de skyldigheter som följer med Sveriges anslutning till EU. Direktiv 2010/84/EU trädde i kraft på den tjugonde dagen efter det att det offentliggjorts i Europeiska Unionens officiella tidning (den 31 december 2010). Enligt artikel 3 i direktivet ska direktivet tillämpas från den 21 juli 2012. Det är således angeläget att författningsändringarna kan antas så snart som möjligt.

9 Författningskommentar

2 c §

I paragrafen regleras i *första stycket* förutsättningarna för registrering av traditionella växtbaserade läkemedel. I *fjärde stycket* redovisas vilka bestämmelser i läkemedelslagen (1992:859) som inte ska vara tillämpliga i

fråga om sådana läkemedel som har registrerats enligt bestämmelserna i första stycket. Det går inte att kräva att det vidtas en icke-interventionsstudie avseende säkerhet i fråga om ett traditionellt växtbaserat läkemedel. Det görs därför ett tillägg i fjärde stycket om att bestämmelserna om tillstånd att inleda en sådan studie inte ska gälla för traditionella växtbaserade läkemedel (se 10 b och 10 c §§). Därutöver görs språkliga ändringar.

Förslaget behandlas i avsnitt 6.4.

4 §

I *andra stycket* av paragrafen regleras de krav på uppgifter som ska finnas på ett läkemedels förpackning (fullständigt deklarerat, ha godtagbar och särskiljande benämning samt vara försett med tydlig märkning). Därutöver finns i *andra stycket* ett bemyndigande för regeringen eller, efter regeringens bemyndigande, Läkemedelsverket om att få medge undantag från kravet på fullständig deklARATION. Bemyndigandet ändras nu språkligt. Med anledning av att artikel 63.3 i direktiv 2001/83/EG föreskriver om undantag från krav på märkning görs samtidigt ett tillägg om att bemyndigandet även avser att meddela föreskrifter om undantag från kravet på tydlig märkning. Bemyndigandet görs samtidigt neutralt så att ingen myndighet särskilt utpekats utan det är den myndighet som regeringen bestämmer som får meddela föreskrifter om undantag. Även i övrigt görs språkliga ändringar.

Förslaget behandlas i avsnitt 6.5.

6 a §

I *tredje stycket* görs en ändring vad gäller hänvisningen till den senaste versionen av direktiv 2001/83/EG. Med anledning av att artikel 36 i direktiv 2001/83/EG, i dess lydelse enligt direktiv 2010/84/EU, utgår tas även hänvisningen i *tredje stycket* till artikeln bort.

Förslaget behandlas i avsnitt 6.6.

6 d §

I *andra stycket* görs en ändring vad gäller hänvisningen till den senaste versionen av direktiv 2001/83/EG. Med anledning av att artikel 36 i direktiv 2001/83/EG, i dess lydelse enligt direktiv 2010/84/EU, utgår tas även hänvisningen i *andra stycket* till artikeln bort. Därutöver görs en språklig ändring för att göra stycket mer lättläst.

I *tredje stycket* ändras bemyndigandet och görs neutralt så att ingen myndighet särskilt utpekats utan det är den myndighet som regeringen bestämmer som får meddela ytterligare föreskrifter om ansökan, beredning, godkännande eller registrering som avses i första och andra styckena.

Förslaget behandlas i avsnitt 6.6.

8 e §

I paragrafen finns bestämmelser om tidsramarna för giltigheten av ett godkännande och utgör ett genomförande av artikel 24 i direktiv 2001/83/EG. För att paragrafen ska bli mer lättläst delas den in i stycken. Det nya *andra stycket* införs med hänsyn till att en ansökan om förnyelse av ett godkännande av ett humanläkemedel, enligt artikel 24.2 i dess lydelse enligt direktiv 2010/84/EU, ska ges in till den nationella behöriga myndigheten senast nio månader innan godkännandet för försäljning upphör att gälla i stället för sex månader som gällt hittills. Direktiv 2010/84/EU gäller endast humanläkemedel varför en ansökan om förnyelse av ett veterinärmedicinskt läkemedel alltså ska ha kommit in till Läkemedelsverket senast sex månader innan godkännandet upphör att gälla. Det har också gjorts språkliga ändringar i paragrafen.

Av artikel 24.3 i dess lydelse enligt direktiv 2010/84/EU följer att i bedömningen av om ett förnyat godkännande av säkerhetsskäl bör gälla med en ny tidsbegränsning ska beaktas om läkemedlet har exponerats för ett otillräckligt antal patienter. Om så är fallet kan det vara för tidigt att låta ett förnyat godkännande gälla utan tidsbegränsning. Vilken exponering som kan anses tillräcklig får avgöras i det enskilda fallet.

Förslaget behandlas i avsnitt 6.3.

9 §

I paragrafen finns bestämmelser om Läkemedelsverkets system för säkerhetsövervakning. För att paragrafen ska bli mer lättläst har den delats in i stycken.

I paragrafen sker ett förtydligande i *första stycket* om att Läkemedelsverkets system för säkerhetsövervakning ska omfatta uppgifter om misstänkta biverkningar. Med biverkning avses enligt artikel 1 i dess lydelse enligt direktiv 2010/84/EU en skadlig och oavsedd reaktion på ett läkemedel. Innebörden av termen misstänkt biverkning i direktivet är att ett orsakssamband mellan ett läkemedel och en biverkning är åtminstone en rimlig möjlighet. Termen utesluter inte redan utredda och bekräftade biverkningar. Ändringen är ett förtydligande av att det inte krävs att biverkan är utredd eller bekräftad för att den ska beaktas. Genom tillägget genomförs delar av artikel 107a i dess lydelse enligt direktiv 2010/84/EU.

Vidare ändras paragrafen på så sätt att det i *andra stycket* anges att vid utvärderingen ska i fråga om humanläkemedel beaktas information som kan ha betydelse för bedömningen av nyttan och riskerna med läkemedel när det gäller användning som inte omfattas av de villkor som anges i godkännandet för försäljning och sådana biverkningar som har samband

med exponering i arbetet. Användning utöver villkoren i godkännandet för försäljning avser t.ex. överdosering, felanvändning, missbruk och medicineringsfel. Ändringen är ett genomförande av artikel 101.1 i dess lydelse enligt direktiv 2010/84/EU. Därutöver görs en språklig ändring.

Förslaget behandlas i avsnitt 6.2.1.

9 a §

I paragrafen preciseras de skyldigheter som åligger en innehavare av ett godkännande när det gäller systemet för säkerhetsövervakning. För att paragrafen ska bli mer lättläst har den ändrats språkligt.

I paragrafens *första stycke* görs ett tillägg om att den som har fått ett läkemedel godkänt ska ha ett system för säkerhetsövervakning. Ändringen är ett förtydligande av de skyldigheter som åligger innehavaren av ett godkännande för försäljning. Vidare görs ett förtydligande om att systemet ska omfatta information om misstänkta biverkningar. Med biverkning avses enligt artikel 1 i dess lydelse enligt direktiv 2010/84/EU en skadlig och oavsedd reaktion på ett läkemedel. Innebörden av termen misstänkt biverkning i direktivet är att ett orsakssamband mellan ett läkemedel och en biverkning är åtminstone en rimlig möjlighet. Termen utesluter inte redan utredda och bekräftade biverkningar. Ändringen är ett förtydligande av att det inte krävs att biverkan är utredd eller bekräftad för att den ska beaktas. Bestämmelsen genomför delar av artiklarna 104 och 107 i dess lydelse enligt direktiv 2010/84/EU. Därutöver görs språkliga ändringar.

Ändringarna gäller såväl humanläkemedel, dvs. läkemedel för människor, som veterinärmedicinska läkemedel, dvs. läkemedel för djur, se 2 § läkemedelslagen.

Förslaget behandlas i avsnitt 6.2.2.

9 b §

Paragrafen ändras så att den sakkunnige även ska vara verksam inom Europeiska ekonomiska samarbetsområdet (EES-området). Tillägget är framförallt ett förtydligande av att den sakkunnige ska ha kunskap om det regelverk om säkerhetsövervakning som gäller inom EES-området. Ändringen är ett genomförande av artikel 104.3 andra stycket i dess lydelse enligt direktiv 2010/84/EU.

Förslaget behandlas i avsnitt 6.2.2.

9 c §

Paragrafen ändras så att bestämmelsen omfattar information till allmänheten om säkerhetsrisker vid användningen av ett läkemedel, inte enbart just biverkningar. Den nya termen säkerhetsrisker är ett vidare begrepp än biverkningar. Exempelvis kan innehavaren av ett godkännande tänkas vilja

informera om att en förändring av risk/nyttaförhållandet till följd av en analys har förändrats. Ändringen är ett genomförande av delar av artikel 106a i dess lydelse till följd av direktiv 2010/84/EU. Ändringarna gäller såväl humanläkemedel, dvs. läkemedel för människor, som veterinärmedicinska läkemedel, dvs. läkemedel för djur, se 2 § läkemedelslagen.

I paragrafen görs även ett tillägg i ett nytt *andra stycke* att om informationen avser ett humanläkemedel ska den även lämnas till Europeiska kommissionen och Europeiska läkemedelsmyndigheten senast i samband med att allmänheten informeras och inte bara till Läkemedelsverket. Även detta tillägg är ett genomförande av delar av artikel 106a.

Förslaget behandlas i avsnitt 6.2.2.

10 a §

Paragrafen är ny och avser s.k. icke-interventionsstudier avseende säkerhet som görs såväl frivilligt som till följd av ett villkor i godkännandet för försäljning. I direktiv 2010/84/EU regleras icke-interventionsstudier avseende säkerhet som görs efter att humanläkemedlet har godkänts och som inleds, genomförs och finansieras av innehavaren av godkännandet för försäljning, och som omfattar insamling av säkerhetsuppgifter från patienter och hälso- och sjukvårdspersonal. Med en säkerhetsstudie avses enligt definitionen i artikel 1 i dess lydelse till följd av direktiv 2010/84/EU en studie som avser ett godkänt läkemedel som genomförs i syfte att identifiera, karakterisera eller kvantifiera en säkerhetsrisk för att bekräfta säkerhetsprofilen för ett läkemedel, eller i syfte att mäta riskhanteringsåtgärdernas effektivitet. Direktivet utesluter inte att bestämmelserna tillämpas på säkerhetsstudier som innefattar flera läkemedel eller i de fall läkemedelsföretag som har godkända läkemedel innehållande samma substans gemensamt genomför en studie eller att innehavaren genomför studien i samarbete med annan aktör. Bestämmelserna omfattar dock inte andra icke-interventionsstudier än sådana som avser säkerhet, vilket medför att bl.a. icke-interventionsstudier avseende effekt inte omfattas.

I *första stycket* anges att en icke-interventionsstudie avseende säkerhet inte får genomföras om det faktum att studien görs innebär att användningen av ett läkemedel främjas. Härmed avses att en studie inte får göras som en informationsåtgärd för att främja användningen av ett läkemedel, t.ex. en studie som sker i reklamsyfte. Det kan vara fråga om att bl.a. främja förskrivning, leverans, försäljning eller konsumtion av läkemedel.

I *andra stycket* anges att om en icke-interventionsstudie avseende säkerhet har genomförts i Sverige ska innehavaren av godkännandet för

försäljning skicka en slutrapport till Läkemedelsverket inom 12 månader från det att insamlingen av uppgifterna har avslutats.

I *tredje stycket* finns en upplysning om bestämmelserna i lagen (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor. Det kan krävas ett godkännande av en etikprövningsnämnd innan en icke-interventionsstudie avseende säkerhet får påbörjas.

Direktiv 2010/84/EU avser endast humanläkemedel, dvs. läkemedel för människor, och inte veterinärmedicinska läkemedel, dvs. läkemedel för djur (se 2 § läkemedelslagen) varför 10 a § endast avser studier rörande ett humanläkemedels säkerhet.

Genom paragrafen genomförs artiklarna 107m.1, 3 och 6 samt 107p.1 i dess lydelse till följd av direktiv 2010/84/EU.

Läkemedelsverket kommer att utöva tillsyn över icke-interventionsstudier avseende säkerhet som genomförs i Sverige och kan med stöd av lagen meddela de förelägganden och förbud som behövs för efterlevnaden av lagen. Beslut om föreläggande eller förbud får förenas med vite. Verket har även rätt att på begäran få de upplysningar och handlingar som behövs för tillsynen. Verket kan således t.ex. vid vite förelägga ett företag att upphöra med studien om det visar sig att användningen av ett läkemedel främjas.

Förslaget behandlas i avsnitt 6.4.

10 b §

Paragrafen är ny. I *första stycket* anges att om godkännandet för försäljning av ett humanläkemedel är förenat med ett villkor om att en icke-interventionsstudie avseende säkerhet ska göras, får studien, om den ska genomföras i Sverige, inledas först när Läkemedelsverket meddelat tillstånd till studien. Med en icke-interventionsstudie avseende säkerhet avses enligt direktiv 2010/84/EU en säkerhetsstudie av ett humanläkemedel som görs efter att läkemedlet har godkänts och som inleds, genomförs och finansieras av innehavaren av godkännandet för försäljning, och som omfattar insamling av säkerhetsuppgifter från patienter och hälso- och sjukvårdspersonal. Med en säkerhetsstudie avses enligt definitionen i artikel 1 i dess lydelse till följd av direktiv 2010/84/EU en studie som avser ett godkänt läkemedel som genomförs i syfte att identifiera, karakterisera eller kvantifiera en säkerhetsrisk för att bekräfta säkerhetsprofilen för ett läkemedel, eller i syfte att mäta riskhanteringsåtgärdernas effektivitet.

I *andra stycket* anges att Läkemedelsverket ska meddela tillstånd om studien inte innebär att användningen av läkemedlet främjas, studien är utformad på ett sätt som motsvarar syftet med studien och studien inte är en sådan klinisk läkemedelsprövning som kräver tillstånd av Läkemedels-

verket enligt 14 §. Med att användningen av ett läkemedel främjas avses att en studie inte får göras som en informationsåtgärd för att främja användningen av ett läkemedel, t.ex. en studie som sker i reklamsyfte. Det kan vara fråga om att bl.a. främja förskrivning, leverans, försäljning eller konsumtion av läkemedel.

Av direktiv 2010/84/EU följer att Läkemedelsverkets tillståndsprövning avser studier som ska genomföras endast i Sverige och då verket begärt att studien ska göras. Vidare följer att Läkemedelsverket inte kommer kunna meddela tillstånd vad avser en studie som ska genomföras i ett annat medlemsland eller om studien ska genomföras i Sverige men det inte är verket som har krävt studien. Som framgår av författningskommentaren till 10 a § kommer verket enligt bestämmelsen dock att utöva tillsyn över studier som genomförs i Sverige. Som anges i 10 c § kan även kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel vid Europeiska läkemedelsmyndigheten lämna tillstånd till en studie som ska genomföras i Sverige. Av direktiv 2010/84/EU följer att detta gäller då det inte är Läkemedelsverket som begärt att studien ska göras.

I *tredje stycket* anges att om en innehavare av ett godkännande för försäljning vill genomföra större ändringar av studien ska denne ansöka om tillstånd till ändring av studien hos Läkemedelsverket. Tillståndsprövningen ska ske enligt de förutsättningar som anges i första stycket. Exempel på sådana större ändringar av en beviljad studie kan vara sådana parametrar som ändrar analysresultatet, t.ex. ändrad design eller antal patienter i studien.

I *fjärde stycket* anges att regeringen eller den myndighet som regeringen bestämmer får för sådana icke-interventionsstudier avseende säkerhet som görs till följd av ett villkor i godkännandet för försäljning besluta om undantag från kravet i 10 a § andra stycket om att inge slutrapport till Läkemedelsverket.

Direktiv 2010/84/EU avser endast humanläkemedel, dvs. läkemedel för människor, och inte veterinärmedicinska läkemedel, dvs. läkemedel för djur, se 2 § läkemedelslagen (1992:859), varför paragrafen endast avser studier rörande ett humanläkemedels säkerhet. Paragrafen gäller inte heller för traditionellt växtbaserade läkemedel, se förslag till ändring i 2 c §.

Genom paragrafen genomförs artikel 107n.1, 2 och 3 första stycket samt 107o och 107p.1 i dess lydelse till följd av direktiv 2010/84/EU.

Förslaget behandlas i avsnitt 6.4.

10 c §

Paragrafen är ny. I paragrafen finns bestämmelser om att även kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel vid Europeiska läkemedelsmyndigheten (kommittén) kan lämna tillstånd att genomföra en

icke-interventionsstudie avseende säkerhet som görs till följd av ett villkor i godkännandet för försäljning och som ska genomföras i Sverige. Vidare anges att större ändringar av en studie som godkänts av kommittén endast får göras efter tillstånd av kommittén. Efter att en sådan studie genomförts ska innehavaren av godkännandet skicka en slutrapport till kommittén inom 12 månader från det att insamlingen av uppgifterna har avslutats.

Som framgår av 10 b § kan även Läkemedelsverket lämna tillstånd till en icke-interventionsstudie avseende säkerhet som ska genomföras i Sverige. Av direktiv 2010/84/EU följer att om det inte är Läkemedelsverket som begärt att studien ska göras men studien ska genomföras i Sverige omfattas studien av kommitténs tillståndsprövning.

Direktiv 2010/84/EU avser endast humanläkemedel, dvs. läkemedel för människor, och inte veterinärmedicinska läkemedel, dvs. läkemedel för djur, se 2 § läkemedelslagen (1992:859), varför paragrafen endast avser studier rörande ett humanläkemedels säkerhet. Paragrafen gäller inte heller för traditionellt växtbaserade läkemedel, se förslag till ändring i 2 c §.

Genom paragrafen genomförs artikel 107n.1, 2 och 3 första stycket samt 107o och 107p.1 i dess lydelse till följd av direktiv 2010/84/EU.

Förslaget behandlas i avsnitt 6.4.

20 §

I paragrafen görs ett tillägg med anledning av att en ny beslutstyp tillkommer i läkemedelslagen som en följd av genomförandet av direktiv 2010/84/EU. Det görs samtidigt en språklig ändring av paragrafen. Av artikel 107n.2 följer att Läkemedelsverket inom 60 dagar efter det att utkastet till protokoll har lämnats ska fatta beslut om en icke-interventionsstudie avseende säkerhet ska få genomföras. I paragrafen anges att regeringen meddelar föreskrifter om inom vilken tid ett sådant beslut ska fattas. Den tidsfrist som ska anges för Läkemedelsverkets handläggning bör tas in i läkemedelsförordningen (2006:272).

Förslaget behandlas i avsnitt 6.4.

Ikraftträdande-och övergångsbestämmelser

I *första punkten* anges att lagen i enlighet med artikel 3 i direktiv 2010/84/EU träder i kraft den 21 juli 2012.

Av *andra punkten* framgår att äldre bestämmelser om när en ansökan om förnyelse av ett godkännande för försäljning enligt 8 e § ska komma in till Läkemedelsverket gäller fortfarande i fråga om humanläkemedel för vilka beviljade godkännanden löper ut senast den 31 augusti 2013. Syftet

är att ge ingivarna en faktisk möjlighet att uppfylla det nya kravet och Läkemedelsverket möjlighet att informera om den nya bestämmelsen.

Av *tredje punkten* framgår att de nya bestämmelserna i 10 a–10 c §§ inte ska tillämpas på sådana icke-interventionsstudier avseende säkerhet som har inletts före den 21 juli 2012.

Förslaget behandlas i avsnitt 7.

DIREKTIV

EUROPAPARLAMENTETS OCH RÅDETS DIREKTIV 2010/84/EU

av den 15 december 2010

om ändring, när det gäller säkerhetsövervakning av läkemedel, av direktiv 2001/83/EG om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel

(Text av betydelse för EES)

EUROPAPARLAMENTET OCH EUROPEISKA UNIONENS RÅD HAR
ANTAGIT DETTA DIREKTIVmed beaktande av fördraget om Europeiska unionens funktions-
sätt, särskilt artiklarna 114 och 168.4 c,

med beaktande av Europeiska kommissionens förslag,

efter översändande av utkastet till lagstiftningsakt till de nationella parlamenten,

med beaktande av Europeiska ekonomiska och sociala kommitténs yttrande ⁽¹⁾,med beaktande av Regionkommitténs yttrande ⁽²⁾,med beaktande av Europeiska datatillsynsmannens yttrande ⁽³⁾,i enlighet med det ordinarie lagstiftningsförfarandet ⁽⁴⁾, och

av följande skäl:

- (1) I Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG av den 6 november 2001 om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel ⁽⁵⁾ fastställs harmoniserade regler för godkännande av, tillsyn över och säkerhetsövervakning av humanläkemedel i unionen.
- (2) Av folkhälsoskäl behövs det regler om säkerhetsövervakning för att förhindra, upptäcka och bedöma biverk-

ningar av läkemedel som har släppts ut på unionsmarknaden, eftersom läkemedlens säkerhetsprofil inte är fullständigt känd förrän produkterna har släppts ut på marknaden.

- (3) Mot bakgrund av de erfarenheter som gjorts och till följd av kommissionens bedömning av unionens system för säkerhetsövervakning står det klart att det måste vidtas åtgärder för att förbättra unionslagstiftning om säkerhetsövervakning av läkemedel.

- (4) Samtidigt som det grundläggande syftet med varje bestämmelse om läkemedel är att värna om folkhälsan, bör detta syfte uppnås med medel som inte hindrar den fria rörligheten för säkra läkemedel i unionen. Det har framkommit vid bedömningen av unionens system för säkerhetsövervakning att medlemsstaternas olika åtgärder i frågor som rör läkemedelssäkerhet hindrar den fria rörligheten för läkemedel. För att kunna föregripa eller undanröja dessa hinder bör unionsbestämmelserna om säkerhetsövervakning stärkas och rationaliseras.

- (5) För tydlighetens skull bör definitionen av begreppet *biverkning* ändras så att den inte bara omfattar skadliga och oavsedda reaktioner till följd av godkänd användning av ett läkemedel i normala doser, utan också medicineringsfel och användning som inte omfattas av de villkor som anges i godkännandet för försäljning, t.ex. felaktig användning och missbruk av läkemedlet. Misstanke om en biverkning av ett läkemedel, dvs. att ett orsakssamband mellan ett läkemedel och en biverkning är åtminstone en rimlig möjlighet, bör vara skäl nog för att rapportera detta. Därför bör termen *misstänkt biverkning* användas när det handlar om rapporteringsskyldighet. Medlemsstaterna bör säkerställa att alla personuppgifter rapporteras och hanteras på ett konfidentiellt sätt i samband med misstänkta biverkningar, även sådana som kan bero på felaktig medicinering, och det bör ske utan att det påverkar tillämpningen av existerande regler och praxis beträffande värdsekretess i unionen och dess medlemsstater. Detta bör inte påverka medlemsstaternas skyldighet att informera varandra om säkerhetsövervakningsfrågor eller skyldigheten att ge allmänheten viktig

⁽¹⁾ EUT C 306, 16.12.2009, s. 28.

⁽²⁾ EUT C 79, 27.3.2010, s. 50.

⁽³⁾ EUT C 229, 23.9.2009, s. 19.

⁽⁴⁾ Europaparlamentets ståndpunkt av den 22 september 2010 (ännu ej offentliggjord i EUT) och rådets beslut av den 29 november 2010.

⁽⁵⁾ EGT L 311, 28.11.2001, s. 67.

- information om farhågor framkomna vid säkerhetsövervakning. Principen om sekretess bör inte heller påverka berörda personers straffrättsliga skyldighet att tillhandahålla information.
- (6) Föreningen av vatten och mark med läkemedelsrester är ett växande miljöproblem. Medlemsstaterna bör överväga att vidta åtgärder rörande övervakning och utvärdering av sådana läkemedels miljöpåverkan, däribland de som kan inverka på folkhälsan. Kommissionen bör på grundval bland annat av uppgifter från Europeiska läkemedelsmyndigheten, Europeiska miljöbyrån och medlemsstaterna sammanställa en rapport om problemets omfattning, tillsammans med en bedömning av om unionens läkemedelslagstiftning eller annan relevant unionslagstiftning behöver ändras.
- (7) Innehavaren av godkännande för försäljning bör upprätta ett system för säkerhetsövervakning för att säkerställa kontroll och tillsyn av ett eller flera av sina godkända läkemedel, och registrera informationen i en master file för systemet för säkerhetsövervakning som alltid bör vara tillgänglig för inspektion. De behöriga myndigheterna bör utöva tillsyn av dessa system för säkerhetsövervakning. Ansökningar om godkännande för försäljning bör därför lämnas in tillsammans med en kort beskrivning av systemet för säkerhetsövervakning, som bör innehålla en hänvisning till den plats där det berörda läkemedlets master file för systemet för säkerhetsövervakning finns och är tillgänglig för inspektion av de behöriga myndigheterna.
- (8) Innehavare av godkännande för försäljning bör planera åtgärder för säkerhetsövervakning för varje enskilt läkemedel inom ramen för ett riskhanteringssystem. Åtgärderna bör stå i proportion till de konstaterade riskerna, de potentiella riskerna samt behovet av ytterligare information om läkemedlet. Det bör också säkerställas att alla centrala åtgärder i ett riskhanteringssystem ingår som villkor för ett godkännande för försäljning.
- (9) Det är nödvändigt ur ett folkhälsoperspektiv att komplettera de uppgifter som varit tillgängliga vid tidpunkten för godkännandet med tilläggsuppgifter om säkerheten och i vissa fall också om effekten av läkemedel som godkänts. Behöriga myndigheter bör därför bemyndigas att kräva att innehavare av godkännande för försäljning gör säkerhets- och effektstudier efter det att läkemedlet godkänts. Det bör vara möjligt att ställa det kravet i samband med att godkännandet för försäljning beviljas eller vid en senare tidpunkt, och det bör vara ett villkor för godkännandet av försäljning. Dessa studier kan inriktas på insamling av uppgifter som gör det möjligt att bedöma läkemedlets säkerhet och effekt i klinisk vardag.
- (10) Det är viktigt att ett förstärkt system för säkerhetsövervakning inte leder till förhastade godkännanden för försäljning. Det finns dock läkemedel som godkänns på villkor att de blir föremål för ytterligare övervakning. Detta omfattar alla läkemedel med en ny aktiv substans och biologiska läkemedel, inklusive biologiska läkemedel som liknar ett referensläkemedel, vilka är prioriterade för säkerhetsövervakning. Behöriga myndigheter kan också begära ytterligare övervakning för särskilda läkemedel som omfattas av kravet att en säkerhetsstudie ska utföras efter det att läkemedlet godkänts eller om det finns villkor eller begränsningar rörande säker och effektiv användning av läkemedlet. Läkemedel som omfattas av ytterligare övervakning bör kunna identifieras som sådana genom en svart symbol och en lämplig standardiserad förklaring i produktresumén och bipacksedeln. En allmänt tillgänglig förteckning över sådana läkemedel som är föremål för ytterligare övervakning bör hållas uppdaterad av Europeiska läkemedelsmyndigheten, som inrättas genom Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 726/2004 av den 31 mars 2004 om inrättande av gemenskapsförfaranden för godkännande av och tillsyn över humanläkemedel och veterinärmedicinska läkemedel samt om inrättande av en europeisk läkemedelsmyndighet ⁽¹⁾ (nedan kallad *myndigheten*).
- (11) Kommissionen bör, i samarbete med myndigheten och nationella behöriga myndigheter och efter samråd med organisationer som företräder patienter, konsumenter, läkare och farmaceuter, socialförsäkringsgivare och andra berörda parter, till Europaparlamentet och rådet inge en utredningsrapport om produktresuméernas och bipacksedlarnas läsbarhet och deras värde för hälso- och sjukvårdspersonalen och för allmänheten. Efter det att dessa uppgifter analyserats bör kommissionen, om det behövs, lägga fram förslag till förbättring av produktresuméernas och bipacksedlarnas layout och innehåll för att se till att de utgör en värdefull källa till information för vårdpersonalen respektive allmänheten.
- (12) Erfarenheterna har visat att det bör klargöras vilket ansvar innehavare av godkännande för försäljning har i fråga om säkerhetsövervakningen av godkända läkemedel. Innehavare av godkännande för försäljning bör ansvara för att fortlöpande övervaka att läkemedlen är säkra, informera myndigheterna om alla ändringar som kan påverka godkännandet för försäljning och se till att produktinformationen är uppdaterad. Eftersom läkemedel inte alltid används på de villkor som anges i godkännandet för försäljning bör ansvaret för innehavaren av godkännandet för försäljning bl.a. omfatta lämnande av all tillgänglig information, även resultaten av kliniska prövningar eller andra studier, och rapportering av sådan användning av läkemedlet som inte omfattas av de villkor som anges i godkännandet för försäljning. Det är även lämpligt att säkerställa att det tas hänsyn till all

⁽¹⁾ EUT L 136, 30.4.2004, s. 1.

relevant information som samlats in om läkemedlets säkerhet i samband med att godkännandet för försäljning förnyas.

- (13) För att säkerställa ett nära samarbete mellan medlemsstaterna i fråga om säkerhetsövervakning bör mandatet för den samordningsgrupp som inrättats genom artikel 27 i direktiv 2001/83/EG utökas så att det också omfattar granskning av frågor om säkerhetsövervakning av alla läkemedel som har godkänts av medlemsstaterna. För att kunna fullgöra sina nya uppgifter bör samordningsgruppen stärkas ytterligare genom tydliga regler om vilka expertkunskaper som krävs, förfarandena för att uppnå överenskommelser eller inta ställningstaganden, öppenhet, ledamöternas oberoende och tystnadsplikt samt behovet av samarbete mellan unionsorgan och nationella organ.
- (14) För att säkerställa samma nivå på den vetenskapliga expertkunskapen när det gäller beslut rörande säkerhetsövervakning både på unionsnivå och nationell nivå bör samordningsgruppen utgå från rekommendationerna från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel när den fullgör sin säkerhetsövervakning.
- (15) För att undvika överlappande arbete bör samordningsgruppen komma överens om en enda ståndpunkt rörande säkerhetsövervakningsbedömningar av läkemedel som godkänts i mer än en medlemsstat. Om samordningsgruppen är enig bör det räcka för att åtgärder avseende säkerhetsövervakning ska kunna genomföras i hela unionen. Om samordningsgruppen inte kan enas bör kommissionen få anta ett beslut om nödvändiga lagstiftningsåtgärder med avseende på godkännande för försäljning, som riktar sig till medlemsstaterna.
- (16) Det bör göras en enda bedömning även i säkerhetsövervakningsfrågor som gäller läkemedel som godkänts av medlemsstaterna och läkemedel som godkänts i enlighet med förordning (EG) nr 726/2004. I dessa fall bör kommissionen anta harmoniserade åtgärder för alla berörda läkemedel på grundval av en bedömning på unionsnivå.
- (17) Medlemsstaterna bör ha ett system för säkerhetsövervakning för insamling av information som är användbar vid övervakning av läkemedel, t.ex. information om misstänkta biverkningar vid användning av ett läkemedel på de villkor som anges i godkännandet för försäljning men också vid användning som inte omfattas av de villkor som anges i godkännandet för försäljning, t.ex. överdoser, felanvändning, missbruk och medicineringsfel, samt de misstänkta biverkningar som har samband med exponering i arbetet. Medlemsstaterna bör säkerställa systemets kvalitet genom uppföljning av fall av misstänkta biverkningar. För dessa ändamål bör medlemsstaterna inrätta ett varaktigt system för säkerhetsövervakning, tillsammans med lämplig sakkunskap, så att skyldigheterna enligt detta direktiv kan fullgöras fullt ut.
- (18) För att ytterligare öka resurssamordningen mellan medlemsstaterna bör en medlemsstat få delegera vissa delar av sin säkerhetsövervakning till en annan medlemsstat.
- (19) För att kunna förenkla rapporteringen av misstänkta biverkningar bör innehavarna av godkännande för försäljning och medlemsstaterna rapportera dessa reaktioner enbart till unionens databas för säkerhetsövervakning och nätverk för databehandling, som avses i artikel 57.1 d i förordning (EG) nr 726/2004 (*Eudravigilance-databasen*). Eudravigilance-databasen bör utrustas för att omedelbart kunna vidarebefordra rapporter om biverkningar som mottagits från innehavarna av godkännande för försäljning till de medlemsstater på vilkas territorium biverkningen har uppstått.
- (20) För att öka öppenheten i säkerhetsövervakningsprocessen bör medlemsstaterna inrätta och förvalta webbplatser för läkemedel. I samma syfte bör innehavarna av godkännande för försäljning varna eller förvarna de behöriga myndigheterna om säkerhetsmeddelanden, och de behöriga myndigheterna bör ge varandra förhandsinformation om säkerhetsmeddelanden.
- (21) Unionsreglerna om säkerhetsövervakning bör även fortsättningsvis utgå från att hälso- och sjukvårdspersonalen spelar en avgörande roll när det gäller säkerhetsövervakning av läkemedel, och de bör också ta hänsyn till att patienterna kan spela en viktig roll i rapporteringen om misstänkta biverkningar av läkemedel. Därför bör det bli lättare för såväl hälso- och sjukvårdspersonal som patienter att rapportera misstänkta biverkningar, och de bör få tillgång till metoder för sådan rapportering.
- (22) Eftersom alla rapporter om misstänkta biverkningar går direkt till Eudravigilance-databasen bör syftet med de periodiska säkerhetsrapporterna ändras, så att de snarare är en analys av risk/nyttaförhållandet för ett läkemedel än en detaljerad förteckning över enskilda fallrapporter som redan lämnats till Eudravigilance-databasen.

- (23) Kraven som införts beträffande de periodiska säkerhetsrapporterna bör stå i proportion till riskerna med läkemedlen. Den periodiska säkerhetsrapporteringen bör därför kopplas till riskhanteringssystemet för nyligen godkända läkemedel, och rutinrapportering bör inte vara ett krav för generiska läkemedel, för läkemedel som innehåller en aktiv substans och för vilka en väletablerad medicinsk användning har påvisats, för homeopatiska läkemedel eller för växtbaserade läkemedel som registrerats som traditionellt använda läkemedel. Med hänsyn till folkhälsan bör de behöriga myndigheterna dock kräva periodiska säkerhetsrapporter för sådana läkemedel när det finns farhågor med anledning av uppgifter från säkerhetsövervakning eller farhågor som härrör från bristen på tillgängliga säkerhetsuppgifter när användningen av den berörda aktiva substansen är koncentrerad till läkemedel för vilka det inte finns rutinmässiga krav på periodiska säkerhetsrapporter.
- (24) De behöriga myndigheterna måste i högre grad dela på resurserna för bedömningen av de periodiska säkerhetsrapporterna. Det bör fastställas bestämmelser om en enda bedömning av periodiska säkerhetsrapporter för läkemedel som godkänts i mer än en medlemsstat. Dessutom bör det upprättas förfaranden för att fastställa enhetliga rapporteringsintervall och inlämningsdatum för periodiska säkerhetsrapporter för alla läkemedel som innehåller samma aktiva substans eller samma kombination av aktiva substanser.
- (25) När det görs en enda bedömning av periodiska säkerhetsrapporter bör eventuella följdtåtgärder rörande bibehållande, ändring, tillfälligt återkallande eller upphävande av de berörda godkännandena för försäljning antas genom ett unionsförfarande som leder till en harmonisering.
- (26) Medlemsstaterna bör automatiskt lägga fram vissa frågor rörande läkemedelssäkerhet till myndigheten för att få en bedömning som täcker hela unionen. Inför antagandet av harmoniserade åtgärder i hela unionen bör det därför fastställas regler som säkerställer att kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel genomför ett bedömningsförfarande, och regler för uppföljningen av berörda godkännanden för försäljning.
- (27) I samband med förtydligandet och stärkandet av bestämmelserna om säkerhetsövervakning av läkemedel i direktiv 2001/83/EG finns det även anledning att ytterligare förtydliga förfarandet för all unionsomfattande bedömning av säkerhetsfrågor rörande läkemedel efter det att godkännande för försäljning utfärdats. I detta syfte bör antalet förfaranden för unionsomfattande bedömning begränsas till två, av vilka det ena medger en snabb utvärdering och är avsett att tillämpas när skyndsamma åtgärder bedöms vara nödvändiga. Oavsett om det skyndsamma förfarandet eller det normala förfarandet tillämpas, och om läkemedlet blivit godkänt genom centraliserat eller icke-centraliserat förfarande, bör kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel alltid utfärda en rekommendation när det föreligger skäl för åtgärder som är grundade på säkerhetsövervakningsuppgifter. Det är lämpligt att samordningsgruppen och kommittén för humanläkemedel utgår från denna rekommendation när de genomför sin utvärdering av ärendet.
- (28) Det är nödvändigt att införa harmoniserade vägledande principer och offentlig tillsyn av sådana, av de behöriga myndigheterna efterfrågade, icke-interventionsstudier avseende säkerhet efter det att produkten godkänts, som inleds, genomförs och finansieras av innehavaren av godkännandet för försäljning och som omfattar insamling av uppgifter från patienter och hälso- och sjukvårdspersonal, vilket innebär att de inte omfattas av Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/20/EG av den 4 april 2001 om tillnärmning av medlemsstaternas lagar och andra författningar rörande tillämpning av god klinisk sed vid kliniska prövningar av humanläkemedel ⁽¹⁾. Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel bör ansvara för tillsynen av sådana studier. Studier som efterfrågas av endast en behörig myndighet och som ska genomföras i endast en medlemsstat, efter det att ett läkemedel har godkänts för försäljning, bör övervakas av den nationella behöriga myndigheten i den medlemsstat i vilken studien är avsedd att genomföras. Det bör också fastställas bestämmelser för uppföljning vid behov av berörda godkännanden för försäljning inför antagandet av harmoniserade åtgärder i hela unionen.
- (29) För att se till att bestämmelserna om säkerhetsövervakning följs bör medlemsstaterna säkerställa att innehavarna av godkännande för försäljning blir föremål för effektiva, proportionella och avskräckande påföljder om de inte fullgör skyldigheterna avseende säkerhetsövervakning. Om de villkor som ingår i godkännandet för försäljning inte uppfylls inom angiven tidsfrist bör de nationella behöriga myndigheterna ha befogenhet att ompröva godkännandet för försäljning.

⁽¹⁾ EGT L 121, 1.5.2001, s. 34.

- (30) För att skydda folkhälsan bör de nationella behöriga myndigheternas säkerhetsövervakning få tillräcklig finansiering. Det bör säkerställas att tillräcklig finansiering av säkerhetsövervakningen är möjlig genom att de nationella behöriga myndigheterna bemyndigas att ta ut avgifter från innehavare av godkännande för försäljning. Hanteringen av dessa insamlade medel bör stå under ständig kontroll av de nationella behöriga myndigheterna för att garantera deras oberoende när de utför sådan säkerhetsövervakning.
- (31) Det bör vara möjligt för medlemsstaterna att på vissa villkor tillåta att de relevanta aktörerna avviker från vissa bestämmelser i direktiv 2001/83/EG vilka hänför sig till krav på märkning och förpackning, för att de ska kunna lösa allvarliga tillgänglighetsproblem vid avsaknad av eller brist på godkända läkemedel eller på läkemedel som har släppts ut på marknaden.
- (32) Eftersom målet för detta direktiv, nämligen att förbättra säkerheten för läkemedel på unionsmarknaden på ett harmoniserat sätt i alla medlemsstater, inte i tillräcklig utsträckning kan uppnås av medlemsstaterna och det därför på grund av åtgärdens omfattning och verkningar bättre kan uppnås på unionsnivå, kan unionen vidta åtgärder i enlighet med subsidiaritetsprincipen i artikel 5 i fördraget om Europeiska unionen (EU-fördraget). I enlighet med proportionalitetsprincipen i samma artikel går detta direktiv inte utöver vad som är nödvändigt för att uppnå detta mål.
- (33) Tillämpningen av detta direktiv ska inte påverka tillämpningen av Europaparlamentets och rådets direktiv 95/46/EG av den 24 oktober 1995 om skydd för enskilda personer med avseende på behandling av personuppgifter och om det fria flödet av sådana uppgifter⁽¹⁾ och Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 45/2001 av den 18 december 2000 om skydd för enskilda då gemenskapsinstitutionerna och gemenskapsorganen behandlar personuppgifter och om den fria rörligheten för sådana uppgifter⁽²⁾. För att kunna upptäcka, bedöma, förstå och förhindra biverkningar, samt att identifiera och vidta åtgärder för att minska riskerna och öka fördelarna med läkemedel i syfte att skydda folkhälsan bör det vara möjligt att behandla personuppgifter inom Eudravigilance-systemet utan att bryta mot unionens lagstiftning om uppgiftsskydd. Syftet att skydda folkhälsan utgör ett viktigt allmänintresse, och följaktligen kan behandlingen av personuppgifter berättigas om identifierbara hälsouppgifter behandlas endast när det är nödvändigt och endast när berörda parter gör en bedömning av nödvändigheten i varje fas av säkerhetsövervakningen.
- (34) Bestämmelserna om övervakning av läkemedel i direktiv 2001/83 utgör särskilda bestämmelser i den mening som
- avses i artikel 15.2 i Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 765/2008 av den 9 juli 2008 om krav för ackreditering och marknads kontroll i samband med saluföring av produkter⁽³⁾.
- (35) Den säkerhetsövervakning som fastställs i detta direktiv kräver att enhetliga villkor fastställs för innehållet i och underhållet av säkerhetsövervakningssystemets master file, minimikraven för kvalitetssystemet avseende den säkerhetsövervakning som genomförs av nationella behöriga myndigheter och innehavare av godkännande för försäljning, användningen av internationellt vedertagen terminologi, formaten och standarderna för säkerhetsövervakningen samt minimikraven för övervakning av uppgifterna i Eudravigilance-databasen för att avgöra om det finns nya risker eller om riskerna har förändrats. Formatet och innehållet vid elektronisk översändelse av misstänkta biverkningar från medlemsstater och innehavare av godkännande för försäljning, formatet och innehållet för elektroniska periodiska säkerhetsrapporter och riskhanteringsplaner samt formatet för protokoll, sammanfattningar och slutrapporter om säkerhetsstudier efter godkännandet bör även fastställas. I enlighet med artikel 291 i fördraget om Europeiska unionens funktionssätt (EUF-fördraget) ska regler och allmänna principer för medlemsstaternas kontroll av kommissionens utövande av sina genomförandebefogenheter fastställas i förväg genom en förordning i enlighet med det ordinarie lagstiftningsförfarandet. I avvaktan på att denna nya förordning antas fortsätter rådets beslut 1999/468/EG av den 28 juni 1999 om de förfaranden som ska tillämpas vid utövandet av kommissionens genomförandebefogenheter⁽⁴⁾ att vara tillämpligt, med undantag för det föreskrivande förfarandet med kontroll som inte är tillämpligt.
- (36) Kommissionen bör ges befogenhet att anta delegerade akter i enlighet med artikel 290 i EUF-fördraget för att kunna anta bestämmelser som kompletterar artiklarna 21a och 22a i direktiv 2001/83/EG. Kommissionen bör ges befogenhet att anta tilläggsbestämmelser i vilka det anges när det kan bli aktuellt att kräva effektstudier efter det att ett läkemedel har godkänts. Det är av särskild betydelse att kommissionen genomför lämpliga samråd under sitt förberedande arbete, inklusive på expertnivå.
- (37) I enlighet med punkt 34 i det interinstitutionella avtalet om bättre lagstiftning⁽⁵⁾ uppmuntras medlemsstaterna att för egen del och i unionens intresse upprätta egna tabeller som så långt det är möjligt visar överensstämmelsen mellan detta direktiv och införlivandeåtgärderna samt att offentliggöra dessa tabeller.
- (38) Direktiv 2001/83/EG bör ändras i enlighet med detta.

(1) EGT L 281, 23.11.1995, s. 31.

(2) EGT L 8, 12.1.2001, s. 1.

(3) EUT L 218, 13.8.2008, s. 30.

(4) EGT L 184, 17.7.1999, s. 23.

(5) EUT C 321, 31.12.2003, s. 1.

HÄRIGENOM FÖRESKRIVS FÖLJANDE.

Artikel 1

Ändringar av direktiv 2001/83/EG

Direktiv 2001/83/EG ska ändras på följande sätt:

1. Artikel 1 ska ändras på följande sätt:

a) Punkt 11 ska ersättas med följande:

”11. biverkning: skadlig och oavsedd reaktion på ett läkemedel.”

b) Punkt 14 ska utgå.

c) Punkt 15 ska ersättas med följande:

”15. *säkerhetsstudie efter det att produkten godkänts*: studie som avser ett godkänt läkemedel som genomförs i syfte att identifiera, karakterisera eller kvantifiera en säkerhetsrisk för att bekräfta säkerhetsprofilen för ett läkemedel, eller i syfte att mäta riskhanteringsåtgärdernas effektivitet.”

d) Följande punkter ska införas:

”28b. *riskhanteringssystem*: en rad säkerhetsövervakningsåtgärder och ingripanden som utformats för att identifiera, specificera, förebygga eller minimera riskerna med ett läkemedel, och de omfattar också en bedömning av åtgärdernas och ingripandenas effektivitet.

28c. *riskhanteringsplan*: en detaljerad beskrivning av riskhanteringssystemet.

28d. *system för säkerhetsövervakning*: system som används av innehavaren av godkännandet för försäljning och medlemsstaterna för att fullgöra de uppgifter och ansvarsområden som anges i avdelning IX, och som är avsett för övervakning av godkända läkemedels säkerhet och upptäckt av ändringar i risk/nyttaförhållandet.

28e. *master file för systemet för säkerhetsövervakning*: detaljerad beskrivning av det system för säkerhetsövervakning som innehavaren av godkännandet för försäljning använder för ett eller flera godkända läkemedel.”

2. Artikel 8.3 ska ändras på följande sätt:

a) Led ia ska ersättas med följande:

”ia) En sammanfattning av sökandens system för säkerhetsövervakning där följande ska ingå:

— Bevis för att sökanden till sitt förfogande har en kvalificerad person som ska ansvara för säkerhetsövervakningen.

— Namnet på de medlemsstater där den kvalificerade personen uppehåller sig och är verksam.

— Kontaktuppgifter för den kvalificerade personen.

— En undertecknad försäkran från sökanden om att sökanden har de resurser som krävs för att fullgöra de uppgifter och ansvarsområden som anges i avdelning IX.

— En hänvisning till den plats där master file för systemet för säkerhetsövervakning förvaras.”

b) Följande led ska införas efter led ia:

”iaa) Den riskhanteringsplan som beskriver riskhanteringssystemet som sökanden kommer att inrätta för läkemedlet i fråga, samt en sammanfattning.”

c) Led l ska ersättas med följande:

”l) Kopior av följande:

— Godkännanden för försäljning som erhållits i andra medlemsstater eller i ett tredjeland, en sammanfattning av säkerhetsuppgifterna inklusive de uppgifter som ingår i den periodiska säkerhetsrapporten, när dessa är tillgängliga, och rapporterna om misstänkta biverkningar, samt en förteckning över de medlemsstater där granskning pågår av en ansökan om godkännande enligt detta direktiv.

— Den produktresumé som sökanden föreslagit i enlighet med artikel 11 eller som den behöriga myndigheten i medlemsstaten godkänt i enlighet med artikel 21 och den bipacksedel som föreslagits i enlighet med artikel 59 eller som godkänts av de behöriga myndigheterna i medlemsstaten i enlighet med artikel 61.

— Uppgifter om alla beslut att avslå en begäran om godkännande som fattats inom unionen eller i ett tredjeland, samt skälen till dessa beslut.”

d) Led n ska utgå.

e) Följande stycken ska läggas till efter andra stycket:

”Det riskhanteringssystem som avses i första stycket led iaa ska stå i proportion till de identifierade riskerna och de potentiella riskerna med läkemedlet och till behovet av säkerhetsdata efter det att produkten godkänts.

Den information som avses i första stycket ska uppdateras när det kan anses som lämpligt.”

3. I artikel 11 ska följande stycken läggas till:

”För läkemedel som anges i den förteckning som avses i artikel 23 i förordning (EG) nr 726/2004 ska produktresumén innehålla följande uppgift: ”Detta läkemedel omfattas

av kompletterande övervakning'. Detta tillkännagivande ska föregås av den svarta symbol som avses i artikel 23 i förordning (EG) nr 726/2004 och följas av en lämplig standardiserad förklaring.

Till alla läkemedel ska en standardtext bifogas där hälso- och sjukvårdspersonal uttryckligen ombedes rapportera misstänkta biverkningar enligt det nationella frivilliga rapporteringssystemet som avses i artikel 107a.1. Det ska vara möjligt att rapportera på olika sätt, inbegripet på elektroniskt väg, i enlighet med artikel 107a.1 andra stycket."

4. Artikel 16g.1 ska ersättas med följande:

"1. Artiklarna 3.1 och 3.2, 4.4, 6.1, 12, 17.1, 19, 20, 23, 24, 25, 40–52, 70–85, 101–108b, 111.1 och 111.3, 112, 116, 117, 118, 122, 123, 125, 126 andra stycket och 127 i detta direktiv samt kommissionens direktiv 2003/94/EG av den 8 oktober 2003 om fastställande av principer och riktlinjer för god tillverkningssed i fråga om humanläkemedel och prövningsläkemedel för humant bruk (*) ska tillämpas analogt på registrering som traditionellt använt läkemedel vilken beviljas enligt detta kapitel.

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

5. Artikel 17 ska ändras på följande sätt:

- a) I punkt 1 andra stycket ska "artiklarna 27" ersättas med "artiklarna 28".
- b) I punkt 2 ska "artiklarna 27" ersättas med "artiklarna 28".

6. I artikel 18 ska "artiklarna 27" ersättas med "artiklarna 28".

7. Artikel 21.3 och 21.4 ska ersättas med följande:

"3. De nationella behöriga myndigheterna ska utan dröjsmål offentliggöra godkännandet för försäljning tillsammans med bipacksedeln, produktresumén och alla villkor som fastställts i enlighet med artiklarna 21a, 22 och 22a, tillsammans med tidsfrister för uppfyllandet av dessa villkor för varje läkemedel som de har godkänt.

4. De nationella behöriga myndigheterna ska utarbeta en utredningsrapport och ge kommentarer till dokumentationen i fråga om resultaten av de farmaceutiska undersökningarna och prekliniska studierna, de kliniska prövningarna, riskhanteringssystemet och systemet för säkerhetsövervakning av det aktuella läkemedlet. Utredningsrappor-

ten ska uppdateras så snart det föreligger ny information som är av betydelse för utvärderingen av läkemedlets kvalitet, säkerhet och effekt.

De nationella behöriga myndigheterna ska utan dröjsmål offentliggöra utredningsrapporten och skälen för sitt yttrande efter det att alla uppgifter som rör affärshemligheter har utelämnats. Skälen ska anges separat för varje indikation som ansökan avser.

Den offentliga utredningsrapporten ska innehålla en sammanfattning som ska vara avfattad så att den är lättförståelig för allmänheten. Denna sammanfattning ska bland annat innehålla ett avsnitt om villkoren för användningen av läkemedlet."

8. Följande artikel ska införas:

"Artikel 21a

Utöver de bestämmelser som fastställts i artikel 19 kan ett godkännande för försäljning av ett läkemedel beviljas med minst ett av följande villkor:

- a) Vissa av de åtgärder för att säkerställa säker användning av läkemedel som ingår i riskhanteringssystemet ska vidtas.
- b) Det ska göras säkerhetsstudier efter det att produkten godkänts.
- c) Strängare krav på registrering eller rapportering av misstänkta biverkningar än dem som avses i avdelning IX ska uppfyllas.
- d) Andra villkor eller begränsningar avseende en säker och effektiv användning av läkemedlet ska iakttas.
- e) Det finns ett system för säkerhetsövervakning som är adekvat.
- f) Effektstudier ska genomföras efter det att läkemedlet godkänts i de fall då farhågor rörande vissa aspekter av dess effekt har identifierats och endast kan skingras efter det att läkemedlet har marknadsförts. Ett sådant krav på att genomföra dessa studier ska grunda sig på delegerade akter som antagits i enlighet med artikel 22b med beaktande av de vetenskapliga riktlinjerna som omnämns i artikel 108a.

Godkännandet för försäljning ska vid behov innehålla tidsfrister för när dessa villkor ska vara uppfyllda."

9. Artikel 22 ska ersättas med följande:

"Artikel 22

I undantagsfall och efter samråd med sökanden får godkännandet för försäljning beviljas med förbehåll för vissa villkor, särskilt i fråga om läkemedlets säkerhet, rapportering till nationella behöriga myndigheter av alla eventuella tillbud i samband med användningen och åtgärder som ska vidtas.

Godkännandet för försäljning får endast beviljas på objektiva och verifierbara grunder, om sökanden kan visa att denne inte har möjlighet att lämna fullständiga uppgifter om effekt och säkerhet vid normal användning, och det ska grundas på något av de skäl som anges i bilaga I.

Frågan om godkännandet för försäljning ska fortsätta att gälla ska sammanhånga med den årliga omprövningen av dessa villkor."

10. Följande artiklar ska införas:

"Artikel 22a

1. Sedan ett godkännande för försäljning har beviljats får den nationella behöriga myndigheten kräva att innehavaren av godkännandet för försäljning:

- a) gör en säkerhetsstudie efter det att läkemedlet godkänts, om det finns farhågor rörande risker med ett godkänt läkemedel. Om samma farhågor föreligger för mer än ett läkemedel ska den nationella behöriga myndigheten, efter samråd med kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel, uppmana berörda innehavare av godkännande för försäljning att göra en gemensam säkerhetsstudie efter det att läkemedlen godkänts,
- b) gör en effektstudie efter det att läkemedlet godkänts, när kunskapen om sjukdomen eller den kliniska metodologin tyder på att tidigare utredningar av ett läkemedels effektivitet kan bli föremål för betydande ändringar. Kravet att utföra effektstudien efter det att läkemedlet godkänts ska grunda sig på de delegerade akter som antagits med stöd av artikel 22b, samtidigt som hänsyn tas till de vetenskapliga riktlinjer som avses i artikel 108a.

Ett sådant krav ska vara vederbörligen motiverat, meddelas skriftligt och ska innehålla syftet med och tidsfristen för att genomföra och lämna in studien.

2. Den nationella behöriga myndigheten ska ge innehavaren av godkännandet för försäljning möjlighet att lämna skriftliga yttranden avseende kravet inom en tidsfrist som myndigheten anger, om innehavaren av godkännandet för

försäljning begär detta inom 30 dagar efter det att det skriftliga kravet har mottagits.

3. På grundval av de skriftliga yttranden som innehavaren av godkännandet för försäljning lämnar ska den nationella behöriga myndigheten dra tillbaka eller vidhålla kravet. Om den nationella behöriga myndigheten vidhåller kravet ska godkännandet för försäljning ändras så att kravet ingår som ett villkor för att godkännande för försäljning ska beviljas, och riskhanteringssystemet ska uppdateras i enlighet med detta.

Artikel 22b

1. I syfte att fastställa de situationer i vilka det enligt artiklarna 21a och 22a i detta direktiv kan krävas effektstudier efter det att godkännande för försäljning beviljats får kommissionen, genom delegerade akter i enlighet med artikel 121a, och med förbehåll för de villkor som anges i artiklarna 121b och 121c, anta åtgärder som kompletterar bestämmelserna i artiklarna 21a och 22a.

2. När kommissionen antar sådana delegerade akter ska den agera i enlighet med bestämmelserna i detta direktiv.

Artikel 22c

1. Innehavaren av ett godkännande för försäljning ska i sitt riskhanteringssystem införa de villkor som avses i artiklarna 21a, 22 eller 22a.

2. Medlemsstaterna ska meddela myndigheten vilka godkännanden för försäljning som de har beviljat med förbehåll för de villkor som avses i artiklarna 21a, 22 eller 22a."

11. Artikel 23 ska ersättas med följande:

"Artikel 23

1. Efter det att ett godkännande för försäljning har beviljats ska innehavaren av godkännandet för försäljning, med avseende på de tillverknings- och kontrollmetoder som föreskrivs i artikel 8.3 d och h, ta hänsyn till den vetenskapliga och tekniska utvecklingen och göra de ändringar som kan krävas för att läkemedlet ska kunna tillverkas och kontrolleras enligt allmänt vedertagna vetenskapliga metoder.

Dessa ändringar ska godkännas av den behöriga myndigheten i den berörda medlemsstaten.

2. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska snarast möjligt till den nationella behöriga myndigheten lämna nya uppgifter som kan medföra ändringar av de uppgifter och handlingar som avses i artiklarna 8.3, 10, 10a, 10b och 11 eller artikel 32.5 eller i bilaga I.

Särskilt ska innehavaren av godkännandet för försäljning skyndsamt underrätta den nationella behöriga myndigheten om förbud eller begränsningar som införts av de behöriga myndigheterna i något land där läkemedlet saluförs och om annan ny information som kan påverka bedömningen av nyttan och riskerna med läkemedlet i fråga. Informationen ska innehålla både positiva och negativa resultat av kliniska prövningar eller andra studier vid alla indikationer och i alla populationer, oberoende av om detta är infört i godkännandet för försäljning, samt uppgifter om läkemedlets användning där denna användning inte omfattas av de villkor som anges i godkännandet för försäljning.

3. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska se till att produktinformationen är vetenskapligt uppdaterad, inbegripet de slutsatser av bedömningen och de rekommendationer som offentliggjorts i den webbportal för europeiska läkemedel som skapats i enlighet med artikel 26 i förordning (EG) nr 726/2004.

4. För att fortlöpande kunna bedöma risk/nyttaförhållandet, får den nationella behöriga myndigheten när som helst begära att innehavaren av godkännandet för försäljning överlämnar uppgifter som visar att risk/nyttaförhållandet fortfarande är gynnsamt. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska fullt ut och utan dröjsmål besvara en sådan begäran.

Den nationella behöriga myndigheten får när som helst begära att innehavaren av godkännandet för försäljning lämnar en kopia av master file för systemet för säkerhetsövervakning. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska översända kopian senast sju dagar efter det att begäran har mottagits.”

12. Artikel 24 ska ändras på följande sätt:

a) I punkt 2 ska andra stycket ersättas med följande:

”Innehavaren av godkännandet för försäljning ska för detta ändamål till den nationella behöriga myndigheten lämna en konsoliderad version av dokumentationen vad avser kvalitet, säkerhet och effekt, inklusive en utvärdering av uppgifterna i rapporter om misstänkta biverkningar och periodiska säkerhetsrapporter som lämnats i enlighet med avdelning IX, och information om alla ändringar som införts efter det att godkännandet för försäljning beviljats, minst nio månader innan godkännandet för försäljning upphör att gälla enligt punkt 1.”

b) Punkt 3 ska ersättas med följande:

”3. Ett förnyat godkännande för försäljning ska gälla utan tidsbegränsning, såvida inte den nationella behöriga

myndigheten av skäl som är motiverade med hänsyn till säkerhetsövervakningen, inbegripet exponering av ett otillräckligt antal patienter för det berörda läkemedlet, beslutar om ytterligare ett femårigt förnyande i enlighet med punkt 2.”

13. Rubriken ”Kapitel 4 Förfarande för ömsesidigt erkännande och decentraliserat förfarande” ska utgå.

14. Artikel 27 ska ändras på följande sätt:

a) Punkterna 1 och 2 ska ersättas med följande:

”1. En samordningsgrupp ska inrättas för följande ändamål:

a) För att granska alla frågor som rör ett godkännande för försäljning av ett läkemedel i två eller flera medlemsstater, i enlighet med de förfaranden som anges i kapitel 4.

b) För att granska frågor som rör säkerhetsövervakning av läkemedel som godkänts av medlemsstaterna, i enlighet med artiklarna 107c, 107e, 107g, 107k och 107q.

c) För att granska frågor som rör ändringar av godkännanden för försäljning som beviljats av medlemsstaterna, i enlighet med artikel 35.1.

Myndigheten ska tillhandahålla samordningsgruppens sekretariat.

För fullgörandet av säkerhetsövervakningen, däribland godkännande av riskhanteringssystem och övervakning av deras effektivitet, ska samordningsgruppen utgå från de vetenskapliga bedömningarna och rekommendationerna från den kommitté för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel som avses i artikel 56.1 aa i förordning (EG) nr 726/2004.

2. Samordningsgruppen ska bestå av en företrädare för varje medlemsstat; denne företrädare ska utses för en förnybar period om tre år. Medlemsstater får utse en ersättare för en förnybar period om tre år. Samordningsgruppens ledamöter får åtföljas av experter.

Samordningsgruppens ledamöter och experterna ska vid fullgörandet av sina uppgifter utnyttja de vetenskapliga och regulatoriska resurser som finns att tillgå inom nationella behöriga myndigheter. Varje behörig nationell myndighet ska kontrollera utvärderingens vetenskapliga kvalitet och underlätta ledamöternas och experternas arbete.

Artikel 63 i förordning (EG) nr 726/2004 är tillämplig på samordningsgruppen när det gäller insyn och ledamöternas oberoende.”

b) Följande punkter ska läggas till:

”4. Myndighetens verkställande direktör eller dennes företrädare samt företrädare för kommissionen får delta i alla möten i samordningsgruppen.

5. Samordningsgruppens ledamöter ska se till att gruppens uppgifter i lämplig utsträckning samordnas med det arbete som utförs av de nationella behöriga myndigheterna, däribland de rådgivande organ som berörs av godkännandena för försäljning.

6. Om inte annat följer av detta direktiv ska de medlemsstater som företräds i samordningsgruppen göra sitt yttersta för att uppnå enighet angående de åtgärder som ska vidtas. Om en sådan enighet inte kan uppnås ska den ståndpunkt gälla som omfattas av en majoritet av de medlemsstater som företräds i samordningsgruppen.

7. Av samordningsgruppens ledamöter ska det krävas att de, även sedan deras uppdrag har upphört, inte yppar någonting som omfattas av tystnadsplikt.”

15. Efter artikel 27 ska följande rubrik införas:

”KAPITEL 4

Förfarande för ömsesidigt erkännande och decentraliserat förfarande”

16. Artikel 31.1 ska ändras på följande sätt:

a) Första stycket ska ersättas med följande:

”Medlemsstaterna, kommissionen, sökanden eller innehavaren av godkännandet för försäljning ska i särskilda fall, då unionens intressen berörs, hänskjuta frågan till kommittén för tillämpning av förfarandet i artiklarna 32, 33 och 34 innan ett beslut fattas om en ansökan om godkännande för försäljning, om tillfälligt återkallande eller upphävande av ett godkännande för försäljning eller om varje annan ändring av ett godkännande för försäljning som framstår som nödvändig.”

b) Följande stycken ska införas efter första stycket:

”När hänskjutandet är motiverat av utvärderingen av uppgifter från säkerhetsövervakningen av ett godkänt läkemedel ska ärendet hänskjutas till kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning och artikel 107j.2 får tillämpas. Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel ska utfärda en rekommendation i enlighet med det förfarande som anges i artikel 32. Den slutliga rekommendationen ska sändas till kommittén för humanläkemedel eller till samordningsgruppen, så som det bedöms vara lämpligt, och det förfarande som anges i artikel 107k ska tillämpas.

När det bedöms vara nödvändigt att agera skyndsamt ska dock det förfarande som anges i artiklarna 107i – 107k tillämpas.”

17. Artikel 36 ska utgå.

18. Artikel 59 ska ändras på följande sätt:

a) Punkt 1 ska ändras på följande sätt:

i) Led e ska ersättas med följande:

”e) En beskrivning av de biverkningar som kan uppträda vid normal användning av läkemedlet och, om så krävs, vilka åtgärder som bör vidtas i sådana fall.”

ii) Följande stycken ska läggas till:

”För läkemedel som anges i den förteckning som avses i artikel 23 i förordning (EG) nr 726/2004 ska följande text införas: 'Detta läkemedel är föremål för kompletterande övervakningsåtgärder.' Denna information ska föregås av den svarta symbol som avses i artikel 23 i förordning (EG) nr 726/2004 och följas av en lämplig standardiserad förklaring.

Alla läkemedel ska åtföljas av en standardiserad text där patienterna uttryckligen ombeds rapportera varje misstänkt biverkning till läkare, farmaceuter, hälso- eller sjukvårdspersonal eller direkt till det frivilliga nationella rapporteringssystemet som avses i artikel 107a.1, och där de olika möjliga rapporteringsvägarna anges (elektronisk rapportering, postadress och/eller andra) i enlighet med artikel 107a.1 andra stycket.”

b) Följande punkt ska läggas till:

”4. Senast den 1 januari 2013 ska kommissionen lägga fram en utredningsrapport för Europaparlamentet och rådet om rådande brister i produktresumén och bipacksedeln och hur de kan åtgärdas för att bättre tillgodose patienternas och hälso- och sjukvårdspersonalens behov. Kommissionen ska, om det bedöms som lämpligt, på grundval av rapporten och efter det att berörda aktörer har rådfrågats, lägga fram förslag i syfte att öka begripligheten och förbättra layout och innehåll i dessa handlingar.”

19. Artikel 63.3 ska ersättas med följande:

”3. Om läkemedlet inte är avsett att lämnas ut direkt till patienten, eller om det föreligger allvarliga problem beträffande tillgången till läkemedlet, får de behöriga myndigheterna, med förbehåll för åtgärder som de anser vara nödvändiga för att skydda människors hälsa, undanta enskilda läkemedel från kravet på att märkningen och bipacksedeln ska innehålla vissa uppgifter. De får också helt eller delvis undanta vissa läkemedel från kravet på att märkningen och bipacksedeln ska vara på det eller de officiella språken i den medlemsstat där läkemedlet har släppts ut på marknaden.”

20. Avdelning IX ska ersättas med följande:

”AVDELNING IX

SÄKERHETSÖVERVAKNING

KAPITEL 1

Allmänna bestämmelser

Artikel 101

1. Medlemsstaterna ska ha ett system för säkerhetsövervakning för att fullgöra sin säkerhetsövervakning och för sitt deltagande i unionens säkerhetsövervakning.

Systemet för säkerhetsövervakning ska användas för att samla in information om riskerna med läkemedel med avseende på användarnas hälsa eller folkhälsan. Information ska särskilt gälla biverkningar hos människor vid användning av ett läkemedel på de villkor som anges i godkännandet för försäljning men också vid användning som inte omfattas av de villkor som anges i godkännandet för försäljning, samt de biverkningar som har samband med exponering i arbetet.

2. Medlemsstaterna ska med hjälp av det system för säkerhetsövervakning som avses i punkt 1 göra en vetenskaplig utvärdering av all information, överväga alternativ för riskminimering och riskförebyggande samt vidta

lagstiftningsåtgärder avseende godkännandet för försäljning vid behov. De ska genomföra regelbundna granskningar av sitt system för säkerhetsövervakning och rapportera resultaten till kommissionen senast den 21 september 2013 och därefter vartannat år.

3. Varje medlemsstat ska utse en behörig myndighet för säkerhetsövervakning.

4. Kommissionen får begära att medlemsstaterna deltar, under myndighetens samordning, i den internationella harmoniseringen och standardiseringen av tekniska åtgärder avseende säkerhetsövervakning.

Artikel 102

Medlemsstaterna ska

- a) vidta alla lämpliga åtgärder för att uppmuntra patienter, läkare, farmaceuter och annan hälso- och sjukvårdspersonal att rapportera misstänkta biverkningar till den nationella behöriga myndigheten. I dessa uppgifter får organisationer som representerar konsumenter, patienter och hälso- och sjukvårdspersonal engageras i lämplig utsträckning,
- b) underlätta patienternas rapportering genom att erbjuda alternativa rapporteringsformat utöver webbaserade format,
- c) vidta alla lämpliga åtgärder för att erhålla exakta och kontrollerbara uppgifter till den vetenskapliga utvärderingen av rapporter om misstänkta biverkningar,
- d) se till att allmänheten får viktig information i god tid om farhågor framkomna vid säkerhetsövervakning och som avser användning av ett läkemedel, genom offentliggörande på webbportalen och vid behov genom andra sätt att informera allmänheten,
- e) genom insamling av information och vid behov genom uppföljning av rapporter om misstänkta biverkningar säkerställa att alla lämpliga åtgärder vidtas för att det klart ska gå att identifiera alla biologiska läkemedel som förskrivs, lämnas ut eller säljs på deras territorium som är föremål för en rapport om misstänkt biverkning, med vederbörlig hänsyn till läkemedlets namn, i enlighet med artikel 1.20, och tillverkningsnummer,
- f) vidta nödvändiga åtgärder för att se till att innehavare av godkännande för försäljning som åsidosätter de skyldigheter som fastställs i denna avdelning kan bli föremål för effektiva, proportionella och avskräckande påföljder.

Vid tillämpning av första stycket leden a och e får medlemsstaterna föreskriva särskilda krav för läkare, farmaceuter och annan hälso- och sjukvårdspersonal.

Artikel 103

En medlemsstat får delegera alla uppgifter som den åläggs enligt denna avdelning till en annan medlemsstat, om denna lämnat skriftligt samtycke. Varje medlemsstat får företräda endast en annan medlemsstat.

Den delegerande medlemsstaten ska skriftligen informera kommissionen, myndigheten och övriga medlemsstater om delegeringen. Den delegerande medlemsstaten och myndigheten ska offentliggöra denna information.

Artikel 104

1. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska ha ett system för säkerhetsövervakning för att fullgöra sin säkerhetsövervakning, motsvarande systemet för säkerhetsövervakning i den relevanta medlemsstaten i enlighet med artikel 101.1.

2. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska med hjälp av det system för säkerhetsövervakning som avses i punkt 1 göra en vetenskaplig utvärdering av all information, överväga alternativ för riskminimering och riskförebyggande samt vidta åtgärder vid behov.

Innehavaren av ett godkännande för försäljning ska genomföra regelbundna granskningar av sitt system för säkerhetsövervakning. Innehavaren ska lägga in information om huvudresultaten av granskningen i master file för systemet för säkerhetsövervakning och, på grundval av granskningsresultaten, se till att en plan för korrigerande åtgärder upprättas och genomförs. Så snart de korrigerande åtgärderna är fullständigt genomförda får denna information tas bort.

3. Som en del av systemet för säkerhetsövervakning ska innehavaren av godkännandet för försäljning

- a) fortlöpande och oavbrutet till sitt förfogande ha en person med lämpliga kvalifikationer som är ansvarig för säkerhetsövervakning,
- b) upprätthålla och på begäran tillhandahålla en master file för systemet för säkerhetsövervakning,
- c) ha ett riskhanteringssystem för varje läkemedel,
- d) övervaka resultatet av de åtgärder för att minimera riskerna som ingår i riskhanteringsplanen eller som är villkor för godkännande för försäljning enligt artikel 21a, 22 eller 22a,
- e) uppdatera riskhanteringssystemet och övervaka säkerhetsdata för att avgöra om det finns nya eller förändrade

risker eller om det har skett ändringar i risk/nyttaförhållandet i fråga om läkemedlen.

Den kvalificerade person som avses i första stycket led a ska uppehålla sig och vara verksam i unionen och ansvara för att upprätta och förvalta systemet för säkerhetsövervakning. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna den kvalificerade personens namn och kontaktuppgifter till den behöriga myndigheten och myndigheten.

4. Trots vad som sägs i bestämmelserna i punkt 3 får de nationella behöriga myndigheterna begära att en kontaktperson för säkerhetsövervakningsfrågor utses på nationell nivå som ska rapportera till den behöriga person som ansvarar för säkerhetsövervakningen.

Artikel 104a

1. Utan att det påverkar tillämpningen av punkterna 2, 3 och 4 i den här artikeln, ska innehavare av godkännanden för försäljning som har beviljats före den 21 juli 2012, genom undantag från artikel 104.3 c, inte åläggas att ha ett riskhanteringssystem för varje läkemedel.

2. Den nationella behöriga myndigheten får kräva att en innehavare av godkännande för försäljning ska ha ett sådant riskhanteringssystem som avses i artikel 104.3 c, vid farhågor om att risk/nyttaförhållandet för ett godkänt läkemedel kan påverkas. I detta sammanhang ska den nationella behöriga myndigheten också ställa krav på att innehavaren av godkännandet för försäljning lämnar en detaljerad beskrivning av det riskhanteringssystem som innehavaren avser att inrätta för läkemedlet i fråga.

Kravet ska vara vederbörligen motiverat, meddelas skriftligt och ska innehålla tidsfristen för att lämna in en detaljerad beskrivning av riskhanteringssystemet.

3. Den nationella behöriga myndigheten ska ge innehavaren av godkännandet för försäljning möjlighet att lämna skriftliga yttranden avseende kravet, inom en tidsfrist som den anger, om innehavaren av godkännandet för försäljning begär detta inom 30 dagar efter det att det skriftliga kravet har mottagits.

4. På grundval av de skriftliga yttranden som innehavaren av godkännandet för försäljning lämnar ska den nationella behöriga myndigheten dra tillbaka eller vidhålla kravet. Om den nationella behöriga myndigheten vidhåller kravet ska godkännandet för försäljning vid behov ändras så att de åtgärder som ska vidtas som en del av riskhanteringssystemet införs som villkor för det godkännande för försäljning som avses i artikel 21a led a.

Artikel 105

De nationella behöriga myndigheterna ska fortlöpande kontrollera förvaltningen av de medel som avsatts för säkerhetsövervakning, kommunikationsnät och marknadsövervakning i syfte att säkerställa deras oberoende när de utför sådan säkerhetsövervakning.

Första stycket ska inte utgöra något hinder för nationella behöriga myndigheter att ta ut avgifter från innehavare av godkännande för försäljning för de nationella behöriga myndigheternas fullgörande av dessa uppgifter, under förutsättning att myndigheternas oberoende när de utför sådan säkerhetsövervakning strikt garanteras.

KAPITEL 2

Öppenhet och information

Artikel 106

Varje medlemsstat ska skapa och underhålla en nationell webbportal för läkemedel som ska vara kopplad till den webbportal för europeiska läkemedel som skapats i enlighet med artikel 26 i förordning (EG) nr 726/2004. Genom de nationella webbplatserna för läkemedelssäkerhet ska medlemsstaterna offentliggöra minst följande:

- a) Offentliga utredningsrapporter tillsammans med en sammanfattning.
- b) Produktresuméer och bipacksedlar.
- c) Sammanfattningar av riskhanteringsplaner för läkemedel som godkänts i enlighet med detta direktiv.
- d) Den förteckning över läkemedel som avses i artikel 23 i förordning (EG) nr 726/2004.
- e) Information om de olika kommunikationsvägar som hälso- och sjukvårdspersonal och patienter kan använda för att rapportera misstänkta biverkningar av läkemedel till de nationella behöriga myndigheterna, däribland de nätbaserade strukturerade blanketter som avses i artikel 25 i förordning (EG) nr 726/2004.

Artikel 106a

1. Så snart innehavaren av godkännandet för försäljning har för avsikt att offentliggöra ett meddelande om eventuella farhågor framkomna vid säkerhetsövervakning och som avser användningen av ett läkemedel, och i alla händelser samtidigt som eller innan meddelandet offentliggörs, ska han eller hon vara skyldig att informera de nationella behöriga myndigheterna, myndigheten och kommissionen.

Innehavaren av ett godkännande för försäljning ska vara skyldig att se till att information till allmänheten presenteras objektivt och inte är vilseledande.

2. Om inte meddelandena skyndsamt måste offentliggöras för att skydda folkhälsan, ska medlemsstaterna, myndigheten och kommissionen informera varandra senast 24 timmar före offentliggörandet av ett meddelande om farhågor framkomna vid säkerhetsövervakning av ett läkemedel.

3. I fråga om aktiva substanser i läkemedel som är godkända i mer än en medlemsstat ska myndigheten ansvara för samordningen av de nationella behöriga myndigheternas säkerhetsmeddelanden och tillhandahålla tidtabeller för när informationen ska offentliggöras.

Under myndighetens samordning ska medlemsstaterna vidta alla rimliga åtgärder för att enas om ett gemensamt meddelande med anledningen av säkerheten för det berörda läkemedlet och tidtabeller för spridning av dem. Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel ska på myndighetens begäran bistå med råd om dessa säkerhetsmeddelanden.

4. När myndigheten eller nationella behöriga myndigheter offentliggör den information som avses i punkterna 2 och 3, ska alla konfidentiella uppgifter om enskilda eller företag avlägsnas, om de inte behövs för att skydda folkhälsan.

KAPITEL 3

Registrering, rapportering och bedömning av säkerhetsdata

Avsnitt 1

Registrering och rapportering av misstänkta biverkningar

Artikel 107

1. Innehavare av godkännande för försäljning ska registrera alla sådana misstänkta biverkningar i unionen eller i tredjeland som de får kännedom om, oavsett om de rapporteras spontant av patienterna eller hälso- och sjukvårdspersonal, eller om de inträffar i samband med en studie efter det att produkten godkänts.

Innehavare av godkännande för försäljning ska se till att dessa rapporter finns tillgängliga på en och samma plats i unionen.

Genom undantag från första stycket ska misstänkta biverkningar som inträffar i samband med en klinisk prövning registreras och rapporteras i enlighet med direktiv 2001/20/EG.

2. Innehavare av godkännande för försäljning får inte vägra att beakta rapporter om misstänkta biverkningar som lämnats elektroniskt eller på annat lämpligt sätt av patienter och hälso- och sjukvårdspersonal.

3. Innehavare av godkännande för försäljning ska, på elektronisk väg till den databas och det nätverk för databehandling (nedan kallade *Eudravigilance-databasen*) som avses i artikel 24 i förordning (EG) nr 726/2004, lämna information om alla misstänkta allvarliga biverkningar i unionen och i tredjeland inom 15 dagar efter det att den berörda innehavaren av godkännandet för försäljning har fått kännedom om händelsen.

Innehavare av godkännande för försäljning ska, på elektronisk väg till Eudravigilance-databasen, lämna information om alla misstänkta icke allvarliga biverkningar som inträffar i unionen inom 90 dagar efter det att den berörda innehavaren av godkännandet för försäljning har fått kännedom om händelsen.

När det gäller läkemedel som innehåller sådana aktiva substanser som avses i den förteckning över publikationer som bevakas av myndigheten enligt artikel 27 i förordning (EG) nr 726/2004, ska innehavare av godkännande för försäljning inte vara skyldiga att till Eudravigilance-databasen rapportera misstänkta biverkningar som registrerats i den förtecknade medicinska litteraturen, men de ska bevaka all annan medicinsk litteratur och rapportera alla misstänkta biverkningar.

4. Innehavare av godkännande för försäljning ska upprätta förfaranden i syfte att erhålla exakta och kontrollerbara uppgifter till den vetenskapliga utvärderingen av rapporter om misstänkta biverkningar. De ska också samla in uppföljande information om dessa rapporter och sända in uppgifterna till Eudravigilance-databasen.

5. Innehavare av godkännande för försäljning ska samarbeta med myndigheten och medlemsstaterna i sökandet efter kopior av rapporter om misstänkta biverkningar.

Artikel 107a

1. Varje medlemsstat ska registrera alla misstänkta biverkningar som inträffar på dess territorium och som har delgetts den av hälso- och sjukvårdspersonal och patienter. Medlemsstaterna ska på lämpligt sätt engagera patienter och hälso- och sjukvårdspersonal i uppföljningen av varje rapport de mottar för att uppfylla bestämmelserna i artikel 102 led c och e.

Medlemsstaterna ska se till att rapporter om sådana biverkningar får lämnas genom de nationella webbportalerna för läkemedel eller på annat sätt.

2. När rapporten har lämnats in av en innehavare av godkännande för försäljning får den medlemsstat på vilkens territorium den misstänkta biverkningen har inträffat involvera innehavaren av godkännande för försäljning i uppföljningen av rapporten.

3. Medlemsstaterna ska samarbeta med myndigheten och innehavarna av godkännande för försäljning i sökandet efter kopior av rapporten om misstänkta biverkningar.

4. Medlemsstaterna ska på elektronisk väg lämna rapporterna till Eudravigilance-databasen inom 15 dagar efter mottagandet av de rapporter om allvarliga misstänkta biverkningar som avses i punkt 1.

De ska på elektronisk väg lämna rapporter om icke allvarliga misstänkta biverkningar till Eudravigilance-databasen inom 90 dagar efter mottagandet av de rapporter som avses i punkt 1.

Innehavare av godkännande för försäljning ska ha tillgång till dessa rapporter genom Eudravigilance-databasen.

5. Medlemsstaterna ska se till att rapporter om misstänkta biverkningar som uppkommit på grund av ett fel förknippat med användningen av ett läkemedel som de får kännedom om görs tillgängliga för Eudravigilance-databasen och för alla myndigheter, organ, organisationer och/eller institutioner som ansvarar för patientsäkerhet i den medlemsstaten. De ska också se till att de myndigheter som ansvarar för läkemedel i den medlemsstaten får information om alla misstänkta biverkningar som någon annan myndighet i den medlemsstaten fått kännedom om. Dessa rapporter ska identifieras på lämpligt sätt i de blanketter som avses i artikel 25 i förordning (EG) nr 726/2004.

6. Om det inte är motiverat på grunder som hör samman med säkerhetsövervakning får enskilda medlemsstater inte införa ytterligare krav på innehavare av godkännande för försäljning beträffande rapportering av misstänkta biverkningar.

Avsnitt 2

Periodiska säkerhetsrapporter

Artikel 107b

1. Innehavare av godkännande för försäljning ska lämna periodiska säkerhetsrapporter till myndigheten med följande innehåll:

- Sammanfattningar av uppgifter som är relevanta för bedömningen av nyttan och riskerna med läkemedlet, däribland resultaten av alla studier som behandlar eventuell inverkan på godkännandet för försäljning.
- En vetenskaplig utvärdering av risk/nyttaförhållandet för läkemedlet.
- Alla uppgifter om försäljningsvolymen för läkemedlet och alla uppgifter som innehavaren av godkännande för försäljning har om antalet förskrivningar, inklusive en beräkning av antalet människor som exponerats för läkemedlet.

Den utvärdering som avses i led b ska grundas på tillgängliga uppgifter, bl.a. från kliniska prövningar vid icke godkända indikationer och populationer.

De periodiska säkerhetsrapporterna ska lämnas in elektroniskt.

2. Myndigheten ska göra den rapport som avses i punkt 1 tillgänglig för de nationella behöriga myndigheterna, ledamöterna av kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel, kommittén för humanläkemedel och samordningsgruppen genom den databas som avses i artikel 25a i förordning (EG) nr 726/2004.

3. Genom undantag från punkt 1 i denna artikel ska innehavare av godkännande för försäljning av läkemedel som avses i artikel 10.1 eller 10a och innehavare av registrering av läkemedel som avses i artikel 14 eller 16a lämna in periodiska säkerhetsrapporter om dessa läkemedel om

- a) denna skyldighet i enlighet med artikel 21a eller 22 är ett villkor för att godkännande för försäljning ska beviljas, eller
- b) rapporten efterfrågas av behörig myndighet på grund av farhågor med anledning av säkerhetsövervakningsuppgifter eller därför att det saknas periodiska säkerhetsrapporter om en aktiv substans efter det att godkännande för försäljning har beviljats. Utredningsrapporterna om de efterfrågade periodiska säkerhetsrapporterna ska skickas till kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel som ska avgöra om det finns behov av en separat utredningsrapport för alla godkännanden för försäljning av läkemedel för samma aktiva substans och informera samordningsgruppen eller kommittén för humanläkemedel härom, i enlighet med de förfaranden som anges i artiklarna 107c.4 och 107e.

Artikel 107c

1. Det ska anges i godkännandet för försäljning hur ofta de periodiska säkerhetsrapporterna ska lämnas.

Datumen för inlämning i enlighet med det angivna inlämningsintervallet ska beräknas från datumet för godkännandet.

2. Innehavare av godkännande för försäljning som har beviljats före den 21 juli 2012 och som inte underställts

villkor om när och hur ofta de periodiska säkerhetsrapporterna ska lämnas, ska lämna de periodiska säkerhetsrapporterna i enlighet med andra stycket i denna punkt fram till dess att nya krav på när och hur ofta rapporterna ska lämnas anges i godkännandet för försäljning eller fastställs i enlighet med punkt 4, 5 eller 6.

Periodiska säkerhetsrapporter ska lämnas till de behöriga myndigheterna omedelbart efter begäran eller enligt följande:

- a) Om ett läkemedel ännu inte har släppts ut på marknaden, minst var sjätte månad efter godkännandet fram till utsläppandet på marknaden.
- b) Om ett läkemedel har släppts ut på marknaden, minst var sjätte månad under de första två åren efter det första utsläppandet på marknaden, en gång om året under de följande två åren och vart tredje år därefter.

3. Punkt 2 ska även tillämpas på läkemedel som godkänts i endast en medlemsstat och för vilka punkt 4 inte är tillämplig.

4. Om läkemedel för vilka det har beviljats olika godkännanden för försäljning innehåller samma aktiva substans eller samma kombination av aktiva substanser, får de inlämningsintervall och inlämningsdatum för de periodiska säkerhetsrapporterna som följer av tillämpningen av punkterna 1 och 2 ändras och harmoniseras så att det blir möjligt att göra en enhetlig bedömning inom ramen för ett samarbetsförfarande för den periodiska säkerhetsrapporteringen med utgångspunkt i ett referensdatum för unionen, från vilket inlämningsdatumerna beräknas.

Det harmoniserade rapporteringsintervallet och referensdatumet för unionen får efter samråd med kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel fastställas av någon av följande:

- a) Kommittén för humanläkemedel, om minst ett av godkännandena för försäljning av de läkemedel som innehåller den aktiva substansen i fråga har beviljats i enlighet med centraliserade förfarandet i kapitel 1 i avdelning II i förordning (EG) nr 726/2004.
- b) Samordningsgruppen, i andra fall än de som avses i led a.

Det harmoniserade inlämningsintervallet för rapporterna som bestämts i enlighet med första och andra styckena ska offentliggöras av myndigheten. Innehavare av godkännande för försäljning ska lämna in en ansökan om ändring av godkännandet i enlighet härmed.

5. För de syften som avses i punkt 4 ska unionens referensdatum för läkemedel som innehåller samma aktiva substans eller samma kombination av aktiva substanser vara något av följande:

- a) Datum för det första godkännandet för försäljning i unionen av ett läkemedel som innehåller den aktiva substansen eller den kombinationen av aktiva substanser.
- b) Om det datum som avses i led a inte kan fastställas, det tidigaste av de kända datumen för godkännande för försäljning av ett läkemedel som innehåller den aktiva substansen eller den kombinationen av aktiva substanser.

6. Innehavare av godkännande för försäljning ska ha rätt att begära att kommittén för humanläkemedel eller samordningsgruppen, beroende på vad som är lämpligt, fastställer referensdatum för unionen eller ändrar inlämningsintervallet för de periodiska säkerhetsrapporterna av ett av följande skäl:

- a) Av folkhälsoskäl.
- b) För att undvika överlappande bedömningar.
- c) För att uppnå internationell harmonisering.

En sådan begäran ska vara skriftlig och motiverad. Kommittén för humanläkemedel eller samordningsgruppen ska efter samråd med kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel antingen bifalla eller avslå denna begäran. Alla ändringar av inlämningsdatum eller inlämningsintervall för periodiska säkerhetsrapporter ska offentliggöras av myndigheten. Innehavare av godkännande för försäljning ska i enlighet därmed lämna in en ansökan om ändring av godkännandet för försäljning.

7. Myndigheten ska offentliggöra en förteckning över referensdatum för unionen och inlämningsintervall för de periodiska säkerhetsrapporterna genom webbportalen för europeiska läkemedel.

Om de datum för inlämning och intervall för de periodiska säkerhetsrapporterna som anges i godkännandet för försäljning

ändras till följd av tillämpningen av punkterna 4, 5 och 6 ska ändringen träda i kraft sex månader efter offentliggörandet.

Artikel 107d

De nationella behöriga myndigheterna ska bedöma de periodiska säkerhetsrapporterna för att fastställa om det föreligger nya risker eller om riskerna har förändrats eller om risk/nyttaförhållandet för läkemedlen har ändrats.

Artikel 107e

1. En enda utvärdering av de periodiska säkerhetsrapporterna ska göras för läkemedel som godkänts i mer än en medlemsstat och, i de fall som avses i artikel 107c.4–107c.6, för alla läkemedel som innehåller samma aktiva substans eller samma kombination av aktiva substanser och för vilka ett referensdatum för unionen och inlämningsintervall för de periodiska säkerhetsrapporterna har fastställts.

Den enda bedömningen ska göras av någon av följande:

- a) En medlemsstat som utsetts av samordningsgruppen, om inte något av de berörda godkännandena för försäljning har beviljats i enlighet med det centraliserade förfarandet i kapitel 1 i avdelning II i förordning (EG) nr 726/2004.
- b) En rapportör som utsetts av kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel, om minst ett av de berörda godkännandena för försäljning har beviljats i enlighet med det centraliserade förfarandet i kapitel 1 i avdelning II i förordning (EG) nr 726/2004.

När samordningsgruppen väljer ut medlemsstat i enlighet med andra stycket led a ska den ta hänsyn till om medlemsstaten fungerar som referensmedlemsstat i enlighet med artikel 28.1.

2. Medlemsstaten eller rapportören, beroende på vad som är lämpligt, ska utarbeta en utredningsrapport inom 60 dagar efter att ha mottagit den periodiska säkerhetsrapporten och sända den till myndigheten och de berörda medlemsstaterna. Myndigheten ska sända rapporten till innehavaren av godkännande för försäljning.

Medlemsstaterna och innehavaren av godkännande för försäljning får lämna synpunkter till myndigheten och rapportören eller medlemsstaten inom 30 dagar efter mottagandet av utredningsrapporten.

3. Rapportören eller medlemsstaten ska uppdatera utredningsrapporten inom 15 dagar efter mottagandet av synpunkter som avses i punkt 2 och sända den till kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel. Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel ska vid sitt nästa möte anta utredningsrapporten med eller utan ytterligare ändringar och utfärda en rekommendation. I rekommendationen ska avvikande ståndpunkter med motiveringar anges. Myndigheten ska införa den antagna utredningsrapporten och rekommendationen i det arkiv som upprättats i enlighet med artikel 25a i förordning (EG) nr 726/2004 och vidarebefordra båda två till innehavaren av godkännandet för försäljning.

Artikel 107f

Efter bedömningen av de periodiska säkerhetsrapporterna ska de nationella behöriga myndigheterna överväga om det är nödvändigt att vidta åtgärder avseende godkännandet för försäljning av det berörda läkemedlet.

De ska antingen bibehålla, ändra, tillfälligt återkalla eller upphäva godkännandet för försäljning.

Artikel 107g

1. Om det görs en enda bedömning av periodiska säkerhetsrapporter där åtgärder föreslås rörande mer än ett godkännande för försäljning i enlighet med artikel 107e.1 och inget godkännande har beviljats i enlighet med det centraliserade förfarandet i kapitel 1 i avdelning II i förordning (EG) nr 726/2004, ska samordningsgruppen inom 30 dagar efter att ha mottagit rapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel behandla rapporten och komma fram till en ståndpunkt om bibehållande, ändring, tillfälligt återkallande eller upphävande av de berörda godkännandena för försäljning, inklusive en tidtabell för att genomföra den överenskomna ståndpunkten.

2. Om de medlemsstater som företräds i samordningsgruppen enhälligt kommer överens om vilka åtgärder som krävs, ska ordföranden konstatera att enighet föreligger och sända överenskommelsen till innehavaren av godkännandet för försäljning och medlemsstaterna. Medlemsstaterna ska vidta nödvändiga åtgärder för att bibehålla, ändra, tillfälligt återkalla eller upphäva de berörda godkännandena för försäljning i enlighet med den tidtabell för genomförande som fastställts genom överenskommelsen.

Om en ändring är aktuell ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in en vederbörlig ansökan om ändring till de nationella behöriga myndigheterna, tillsammans med uppdaterad produktresumé och bipacksedel, inom ramen för den angivna tidtabellen för genomförandet.

Om en överenskommelse inte kan nås genom enhälligt beslut, ska den ståndpunkt som omfattas av majoriteten

av de medlemsstater som företräds i samordningsgruppen översändas till kommissionen, som ska tillämpa förfarandet i artiklarna 33 och 34.

När den överenskommelse som nåts av de medlemsstater som företräds i samordningsgruppen eller den ståndpunkt som omfattas av majoriteten av medlemsstaterna inte överensstämmer med rekommendationen från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel, ska samordningsgruppen till överenskommelsen eller majoritetens ståndpunkt bifoga en detaljerad redogörelse för de vetenskapliga grunderna för åsiktsskillnaderna tillsammans med rekommendationen.

3. Vid en enskild bedömning av periodiska säkerhetsrapporter som rekommenderar några åtgärder som berör mer än ett godkännande för försäljning i enlighet med artikel 107e.1 där minst ett godkännande för försäljning har beviljats i enlighet med det centraliserade förfarandet i kapitel 1 i avdelning II i förordning (EG) nr 726/2004, ska kommittén för humanläkemedel inom 30 dagar efter att ha mottagit rapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel behandla rapporten och anta ett yttrande om bibehållande, ändring, tillfälligt återkallande eller upphävande av de berörda godkännandena för försäljning, inklusive en tidtabell för att genomföra yttrandet.

När detta yttrande från kommittén för humanläkemedel inte överensstämmer med rekommendationen från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel, ska kommittén för humanläkemedel till sitt yttrande bifoga en detaljerad redogörelse för de vetenskapliga grunderna för åsiktsskillnaderna tillsammans med rekommendationen.

4. På grundval av det yttrande från kommittén för humanläkemedel som avses i punkt 3 ska kommissionen göra följande:

- a) Anta ett beslut riktat till medlemsstaterna om vilka åtgärder som ska vidtas avseende godkännanden för försäljning som beviljats av medlemsstaterna och som berörs av det förfarande som avses i detta avsnitt.
- b) Om det enligt yttrandet behövs lagstiftningsåtgärder avseende godkännandet för försäljning, anta ett beslut om ändring, tillfälligt återkallande eller upphävande av de godkännanden för försäljning som beviljats i enlighet med det centraliserade förfarandet i förordning (EG) nr 726/2004 och som berörs av förfarandet i detta avsnitt.

Artiklarna 33 och 34 i detta direktiv ska tillämpas på antagandet av det beslut som avses i första stycket led a i denna punkt och medlemsstaternas genomförande av det.

Artikel 10 i förordning (EG) nr 726/2004 ska tillämpas på det beslut som avses i första stycket led b i denna punkt. Om kommissionen antar ett sådant beslut får den också anta ett beslut som riktas till medlemsstaterna, i enlighet med artikel 127a i detta direktiv.

Avsnitt 3

Signaldetektion

Artikel 107h

1. I fråga om läkemedel som godkänts i enlighet med detta direktiv ska de nationella behöriga myndigheterna i samarbete med myndigheten vidta följande åtgärder:

a) Övervaka resultatet av de åtgärder för att minimera riskerna som ingår i riskhanteringsplanerna och av de villkor som avses i artikel 21a, 22 eller 22a.

b) Bedöma uppdateringar av riskhanteringssystemet.

c) Övervaka uppgifterna i Eudravigilance-databasen för att avgöra om det finns nya risker eller om riskerna har förändrats och om dessa risker påverkar risk/nyttaförhållandet.

2. Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel ska göra en första analys och prioritering av signaler om nya risker eller risker som har förändrats eller ändringar i risk/nyttaförhållandet. Om den anser att det behövs en uppföljning, ska bedömningen av dessa signaler och överenskommelser om alla åtgärder som vidtas avseende godkännandet för försäljning göras inom en tidsperiod som motsvarar ärendets omfattning och allvar.

3. Myndigheten och de nationella behöriga myndigheterna och innehavaren av godkännandet för försäljning ska informera varandra vid konstaterade nya risker eller risker som har förändrats eller ändringar i risk/nyttaförhållandet.

Medlemsstaterna ska se till att innehavaren av godkännandet för försäljning informerar myndigheten och de nationella behöriga myndigheterna vid konstaterade nya risker eller risker som har förändrats eller ändringar i risk/nyttaförhållandet.

Avsnitt 4

Skyndsamt unionsförfarande

Artikel 107i

1. En medlemsstat eller kommissionen, beroende på omständigheterna, ska inleda det förfarande som avses i detta avsnitt genom att informera de andra medlemsstaterna, myndigheten och kommissionen om att skyndsamma åtgärder anses nödvändiga, till följd av utvärderingen av uppgifter som härrör från säkerhetsövervakningen av läkemedel, i något av följande fall:

a) Om den överväger att tillfälligt återkalla eller upphäva ett godkännande för försäljning.

b) Om den överväger att förbjuda tillhandahållandet av ett läkemedel.

c) Om den överväger att avslå ansökan om förnyat godkännande för försäljning.

d) Om den får veta av innehavaren av godkännandet för försäljning att innehavaren på grund av farhågor för säkerheten har avbrutit utsläppandet på marknaden av ett läkemedel eller vidtagit åtgärder för att dra tillbaka ett godkännande för försäljning eller har för avsikt att göra det.

e) Om den anser att det behövs en ny kontraindikation, en minskning av den rekommenderade dosen eller en begränsning av indikationerna.

Myndigheten ska kontrollera om farhågorna för säkerheten berör andra läkemedel än det som informationen avser, eller om den gäller alla produkter inom samma grupp eller terapeutisk klass.

Om det läkemedel som berörs har erhållit godkännande för försäljning i mer än en medlemsstat ska myndigheten utan onödigt dröjsmål informera den som inlett förfarandet om resultatet av denna kontroll, och förfarandena i artiklarna 107j och 107k ska tillämpas. I annat fall ska farhågorna för säkerheten behandlas av den berörda medlemsstaten. Myndigheten eller medlemsstaten, beroende på vilket som är tillämpligt, ska göra informationen om att förfarandet har inletts tillgänglig för innehavare av godkännandet för försäljning.

2. Utan att det påverkar tillämpningen av bestämmelserna i punkt 1 i denna artikel, och artiklarna 107j och 107k får en medlemsstat, när skyndsamma åtgärder krävs till skydd för folkhälsan, tillfälligt återkalla godkännandet för försäljning och förbjuda användningen av läkemedlet i fråga på dess territorium till dess att ett slutgiltigt beslut har antagits. Medlemsstaten ska senast följande arbetsdag underrätta kommissionen, myndigheten och övriga medlemsstater om skälen till sin åtgärd.

3. När som helst under det förfarande som anges i artiklarna 107j – 107k får kommissionen begära att de medlemsstater där läkemedlet har godkänts omedelbart vidtar tillfälliga åtgärder.

Om förfarandet i enlighet med punkt 1 omfattar läkemedel som godkänts i enlighet med förordning (EG) nr 726/2004, får kommissionen när som helst under det förfarande som inletts enligt detta avsnitt omedelbart vidta tillfälliga åtgärder avseende dessa godkännanden för försäljning.

4. Den information som avses i denna artikel kan gälla ett enskilt läkemedel eller en grupp av läkemedel eller en terapeutisk klass.

Om myndigheten konstaterar att frågan berör fler läkemedel än dem som omfattas av informationen eller att den gäller alla läkemedel inom samma grupp eller terapeutiska klass, ska den utöka förfarandets räckvidd i enlighet med detta.

Om det förfarande som inleds enligt denna artikel omfattar en grupp läkemedel eller en terapeutisk klass, ska läkemedel som godkänts i enlighet med förordning (EG) nr 726/2004 och som tillhör denna grupp eller klass också omfattas av förfarandet.

5. Vid den tidpunkt då den information som avses i punkt 1 lämnas ska medlemsstaten ge myndigheten tillgång till all relevant vetenskaplig information som den har tillgång till och alla bedömningar som den gjort.

Artikel 107j

1. Efter att ha mottagit sådan information som avses i artikel 107i.1 ska myndigheten genom webbplatsen för europeiska läkemedel offentligt meddela att förfarandet har inletts. Samtidigt får medlemsstaterna offentligt meddela att förfarandet inletts på sina nationella webbportaler.

Meddelandet ska beskriva ärendet som överförts till myndigheten i enlighet med artikel 107i, och läkemedlet och i tillämpliga fall de aktuella aktiva substanserna. Det ska innehålla information om den rätt som innehavare av godkännande för försäljning, hälso- och sjukvårdspersonal och allmänheten har att till myndigheten lämna information som är relevant för förfarandet, och det ska ange hur denna information får lämnas.

2. Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel ska göra en bedömning av ärendet som har inlämnats till myndigheten i enlighet med artikel 107i. Rapportören ska ha ett nära samarbete med den rapportör som utsetts av kommittén för humanläkemedel och referensmedlemsstaten för det läkemedel som avses.

Som ett led i denna bedömning får innehavaren av godkännandet för försäljning inlämna skriftliga kommentarer.

Om ärendets brådskande natur så tillåter får kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel genomföra offentliga utfrågningar, om den på goda grunder anser att det är befogat, i synnerhet med avseende på omfattningen och allvaret av farhågorna för säkerheten. De offentliga utfrågningarna ska hållas i enlighet med de villkor som specificerats av myndigheten och ska tillkännages genom webbplatsen för europeiska läkemedel. I denna överenskommelse ska villkoren för deltagande anges.

Vid den offentliga utfrågningen ska läkemedlets terapeutiska effekt ägnas vederbörlig uppmärksamhet.

Myndigheten ska, i samråd med de berörda parterna, utarbeta organisations- och uppföranderegler för offentliga utfrågningar i enlighet med artikel 78 i förordning (EG) nr 726/2004.

Om en innehavare av godkännande för försäljning eller någon annan person som tänker lämna information har hemliga uppgifter som är relevanta för den fråga som förfarandet gäller, kan vederbörande begära att få lämna uppgifterna till kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel vid en sluten utfrågning.

3. Inom 60 dagar efter det att informationen har lämnats ska kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel lämna en rekommendation med angivande av de bakomliggande skälen med vederbörligt beaktande av läkemedlets terapeutiska effekt. I rekommendationen ska avvikande ståndpunkter med motiveringar anges. Om ärendet är brådskande kan kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel på förslag av sin ordförande medge att tidsfristen förkortas. Rekommendationen ska omfatta en av följande eller en kombination av följande punkter:

- a) Det behövs inga fler utvärderingar eller åtgärder på unionsnivå.
- b) Innehavaren godkännandet för försäljning bör göra ytterligare en utvärdering av uppgifterna och följa upp resultaten av den utvärderingen.
- c) Innehavaren av godkännandet för försäljning bör sponsra en säkerhetsstudie efter det att produkten godkänts och en uppföljning av resultaten av studien.
- d) Medlemsstaterna eller innehavaren av godkännandet för försäljning bör vidta riskminimerande åtgärder.

e) Godkännandet för försäljning bör återkallas tillfälligt, upphävas eller inte förnyas.

f) Godkännandet för försäljning bör ändras.

Vid tillämpning av första stycket led d ska det i rekommendationen anges vilka riskminimerande åtgärder som rekommenderas och på vilka villkor eller med vilka begränsningar godkännandet för försäljning bör beviljas.

Om det i de fall som avses i första stycket led f rekommenderas att man ändrar eller lägger till information i produktresumén, märkningen eller bipacksedeln, ska rekommendationen innehålla förslag på formulering av den ändrade eller kompletterande informationen och förslag på var denna formulering bör placeras i produktresumén, märkningen eller bipacksedeln.

Artikel 107k

1. Om förfarandet i enlighet med artikel 107i.4 inte omfattar godkännanden för försäljning som har beviljats i enlighet med det centraliserade förfarandet i kapitel 1 i avdelning II i förordning (EG) nr 726/2004, ska samordningsgruppen inom 30 dagar efter det att kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel lämnat sin rekommendation behandla rekommendationen och komma fram till en ståndpunkt om att bibehålla, ändra, tillfälligt återkalla, upphäva eller avstå från att förnya de berörda godkännandena för försäljning, inklusive en tidtabell för att genomföra den överenskomna ståndpunkten. Om antagandet av ståndpunkten är synnerligen brådskande får kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel på förslag av sin ordförande medge att tidsfristen förkortas.

2. Om de medlemsstater som företräds i samordningsgruppen enhälligt kommer överens om vilka åtgärder som krävs, ska ordföranden konstatera att enighet föreligger och sända överenskommelsen till innehavaren av godkännandet för försäljning och medlemsstaterna. Medlemsstaterna ska vidta nödvändiga åtgärder för att bibehålla, ändra, tillfälligt återkalla eller avstå från att förnya det berörda godkännandet för försäljning i enlighet med den tidtabell för genomförande som fastställts genom överenskommelsen.

Om en ändring har överenskommit ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in en vederbörlig ansökan om ändring till de nationella behöriga myndigheterna, tillsammans med en uppdaterad produktresumé och bipacksedel, inom ramen för den angivna tidtabellen för genomförandet.

Om en överenskommelse inte kan nås genom enhälligt beslut, ska den ståndpunkt som omfattas av majoriteten av de medlemsstater som företräds i samordningsgruppen översändas till kommissionen, som ska tillämpa förfarandet

i artiklarna 33 och 34. Genom undantag från artikel 34.1 ska dock det förfarande som avses i artikel 121.2 tillämpas.

När den överenskommelse som nåtts av de medlemsstater som företräds i samordningsgruppen eller den ståndpunkt som omfattas av majoriteten av de medlemsstater som företräds i gruppen skiljer sig från rekommendationen från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel, ska samordningsgruppen till överenskommelsen eller majoritetens ståndpunkt bifoga en detaljerad redogörelse för de vetenskapliga grunderna för skillnaderna tillsammans med rekommendationen.

3. Om förfarandet i enlighet med artikel 107i.4 omfattar minst ett godkännande för försäljning som har beviljats i enlighet med det centraliserade förfarandet i kapitel 1 i avdelning II i förordning (EG) nr 726/2004, ska kommittén för humanläkemedel inom 30 dagar efter att ha mottagit rekommendationen från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel behandla rekommendationen och anta ett yttrande om att bibehålla, ändra, tillfälligt återkalla, upphäva eller avstå från att förnya de berörda godkännandena för försäljning. Om antagandet av yttrandet är synnerligen brådskande får kommittén för humanläkemedel på förslag av sin ordförande medge att tidsfristen förkortas.

När yttrandet från kommittén för humanläkemedel skiljer sig från rekommendationen från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel, ska kommittén för humanläkemedel till sitt yttrande bifoga en detaljerad redogörelse för de vetenskapliga grunderna för skillnaderna tillsammans med rekommendationen.

4. På grundval av det yttrande från kommittén för humanläkemedel som avses i punkt 3 ska kommissionen göra följande:

a) Anta ett beslut riktat till medlemsstaterna om vilka åtgärder som ska vidtas avseende godkännanden för försäljning som beviljats av medlemsstaterna och som omfattas av det förfarande som anges i detta avsnitt.

b) Om det enligt yttrandet behövs lagstiftningsåtgärder, anta ett beslut om att ändra, tillfälligt återkalla, upphäva eller avstå från att förnya de godkännanden för försäljning som beviljats i enlighet med förordning (EG) nr 726/2004 och i enlighet med förfarandet i detta avsnitt.

Artiklarna 33 och 34 i detta direktiv ska tillämpas på antagandet av det beslut som avses i första stycket led a i denna punkt och medlemsstaternas genomförande av det. Genom undantag från artikel 34.1 i detta direktiv ska dock det förfarande som avses i artikel 121.2 i direktivet tillämpas.

Artikel 10 i förordning (EG) nr 726/2004 ska tillämpas på det beslut som avses i första stycket led b i denna punkt. Genom undantag från artikel 10.2 i den förordningen ska dock det förfarande som avses i artikel 87.2 i förordningen tillämpas. Om kommissionen antar ett sådant beslut får den också anta ett beslut som riktas till medlemsstaterna, i enlighet med artikel 127a i detta direktiv.

Avsnitt 5

Offentliggörande av utredningar

Artikel 107l

Myndigheten ska offentliggöra de slutgiltiga utredningar, rekommendationer, yttranden och beslut som avses i artiklarna 107b–107k genom webbportalen för europeiska läkemedel.

KAPITEL 4

Tillsyn av säkerhetsstudier efter det att produkten godkännts

Artikel 107m

1. Detta kapitel ska tillämpas på sådana icke-interventionsstudier avseende säkerhet efter det att produkten godkännts som inleds, genomförs och finansieras av innehavaren av godkännandet för försäljning, antingen frivilligt eller till följd av ett krav i enlighet med artikel 21a eller 22a, och som omfattar insamling av säkerhetsuppgifter från patienter och hälso- och sjukvårdspersonal.

2. Detta kapitel påverkar varken nationella krav eller unionens krav för att säkerställa välbefinnande och rättigheter för deltagarna i de icke-interventionsstudier avseende säkerhet som genomförs efter det att läkemedlet godkännts.

3. Studierna ska inte genomföras om det faktum att studien görs innebär att användningen av ett läkemedel gynnas.

4. Ersättning till hälso- och sjukvårdspersonal som deltar i icke-interventionsstudier avseende säkerhet efter det att produkten godkännts ska endast omfatta kompensation för tid och utgifter.

5. Den nationella behöriga myndigheten får begära att innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in protokoll och resultatrapporter till den behöriga myndigheten i den medlemsstat där studien har genomförts.

6. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska skicka slutrapporten till behöriga myndigheter i den medlemsstat där studien genomfördes inom 12 månader från det att insamlingen av uppgifter har avslutats.

7. Medan studien pågår ska innehavaren av godkännandet för försäljning övervaka de uppgifter som framkommit och analysera deras konsekvenser för risk/nyttaförhållandet för det berörda läkemedlet.

All ny information som kan påverka risk/nyttaförhållandet för ett läkemedel ska lämnas till de behöriga myndigheterna i den medlemsstat där läkemedlet har beviljats godkännande för försäljning i enlighet med artikel 23.

Den skyldighet som avses i andra stycket påverkar inte den information om resultaten av studier som innehavaren av godkännande för försäljning ska göra tillgänglig genom de periodiska säkerhetsrapporterna i enlighet med artikel 107b.

8. Artiklarna 107n–107q ska uteslutande tillämpas på de studier som avses i punkt 1 vilka utförs till följd av ett krav i enlighet med artikel 21a eller 22a.

Artikel 107n

1. Innan en studie görs ska innehavaren av godkännandet för försäljning vara skyldig att lämna ett utkast till protokoll till kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel, med undantag för studier som ska utföras endast i en medlemsstat som begär studien enligt artikel 22a. För sådana studier ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna ett utkast till protokoll till den nationella behöriga myndigheten i den medlemsstat där studien genomförs.

2. Inom 60 dagar efter det att utkastet till protokoll har lämnats ska den nationella behöriga myndigheten eller kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel, beroende på vad som är lämpligt,

- a) lämna ett godkännande av utkastet till protokoll,
- b) lämna ett meddelande om invändning, som i detalj ska ange skälen för invändningen, i något av följande fall:
 - i) den anser att användningen av ett läkemedel gynnas av att studien görs,
 - ii) den anser att studien är utformad på ett sätt som inte motsvarar syftet med den, eller
- c) lämna ett meddelande till innehavaren av godkännandet för försäljning om att studien är en klinisk prövning som omfattas av direktiv 2001/20/EG.

3. Studien får inledas endast när den har godkänts skriftligt av den nationella behöriga myndigheten eller kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel, beroende på vad som är lämpligt.

Om ett sådant godkännande som avses i punkt 2 a har lämnats ska innehavaren av godkännandet för försäljning vidarebefordra protokollet till de behöriga myndigheterna i de medlemsstater där studien ska genomföras och får där- efter inleda studien i enlighet med det godkända protokol- let.

Artikel 107o

När en studie har inletts ska alla större ändringar av pro- tokollet innan de genomförs lämnas till den nationella be- höriga myndigheten eller till kommittén för säkerhetsöver- vakning och riskbedömning av läkemedel, beroende på vad som är lämpligt. Den nationella behöriga myndigheten eller kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel, beroende på vad som är lämpligt, ska bedöma ändringarna och informera innehavaren av godkännandet för försäljning om huruvida den godkänner eller invänder mot dessa. Om så krävs ska innehavaren av godkännandet för försäljning informera de medlemsstater där studien ge- nomförs.

Artikel 107p

1. När studien har slutförts ska en slutrapport om stud- ien lämnas till den nationella behöriga myndigheten eller till kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedöm- ning av läkemedel inom tolv månader efter det att insam- lingen av uppgifter har avslutats, om inte ett skriftligt un- dantag har beviljats av den nationella behöriga myndighe- ten eller kommittén för säkerhetsövervakning och risk- bedömning av läkemedel.

2. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska ta ställning till om resultaten av studien får konsekvenser för godkännandet för försäljning och ska vid behov lämna en ansökan till de nationella behöriga myndigheterna om änd- ring av godkännandet för försäljning.

3. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska på elektronisk väg tillsammans med slutrapporten lämna en sammanfattning av resultaten av studien till den nationella behöriga myndigheten eller kommittén för säkerhetsöver- vakning och riskbedömning av läkemedel.

Artikel 107q

1. På grundval av resultaten av studien och efter att ha hört innehavaren av godkännandet för försäljning får kom- mittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av lä- kemedel lämna rekommationer om villkoren för god- kännandet för försäljning, med angivande av de bakomlig- gande skälen. I rekommationerna ska avvikande stånd- punkter och motiveringarna till desamma anges.

2. Om det lämnas rekommationer om ändring, till- fälligt återkallande eller upphävande av godkännandet för försäljning av ett läkemedel som godkänts av medlemssta- terna enligt detta direktiv, ska de medlemsstater som före- träds i samordningsgruppen komma överens om en stånd- punkt i ärendet med beaktande av den rekommendation

som avses i punkt 1 och inklusive en tidtabell för genom- förandet av den överenskomna ståndpunkten.

Om de medlemsstater som företräds i samordningsgruppen enhälligt kommer överens om vilka åtgärder som krävs, ska ordföranden konstatera att enighet föreligger och sända överenskommelsen till innehavaren av godkännandet för försäljning och medlemsstaterna. Medlemsstaterna ska vidta nödvändiga åtgärder för att ändra, tillfälligt återkalla eller upphäva det berörda godkännandet för försäljning i enlig- het med den tidtabell för genomförande som fastställts genom överenskommelsen.

Om en ändring har överenskommit ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in en vederbörlig an- sökan om ändring till de nationella behöriga myndighe- terna, tillsammans med en uppdaterad produktresumé och bipacksedel, inom ramen för den angivna tidtabellen för genomförandet.

Överenskommelsen ska offentliggöras på den webbportal för europeiska läkemedel som skapats i enlighet med artikel 26 i förordning (EG) nr 726/2004.

Om en överenskommelse inte kan nås genom enhälligt beslut, ska den ståndpunkt som omfattas av majoriteten av medlemsstaterna inom samordningsgruppen översändas till kommissionen, som ska tillämpa förfarandet i artiklarna 33 och 34.

När den överenskommelse som nåts av de medlemsstater som företräds i samordningsgruppen eller den ståndpunkt som omfattas av majoriteten av medlemsländerna inte överensstämmer med rekommendationen från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel, ska samordningsgruppen till överenskommelsen och majo- ritetens ståndpunkt bifoga en detaljerad redogörelse för de vetenskapliga grunderna för åsiktsskillnaderna tillsammans med rekommendationen.

KAPITEL 5

Genomförande, delegering och vägledning

Artikel 108

För att harmonisera genomförandet av säkerhetsövervak- ningen av läkemedel som fastställs i detta direktiv, ska kommissionen anta bestämmelser om genomförande som täcker följande områden för vilka säkerhetsövervakning fö- reskrivs i artiklarna 8.3, 101, 104, 104a, 107, 107a, 107b, 107h, 107n och 107p.

- Innehåll och underhåll av den master file för systemet för säkerhetsövervakning som innehavaren av godkän- nandet för försäljning ska sköta.
- Minimikrav för kvalitetssystemet för den säkerhetsöver- vakning som utförs av de nationella behöriga myndig- heterna och innehavaren av godkännandet för försälj- ning.

- c) Användning av internationellt vedertagen terminologi, format och standarder för genomförandet av säkerhetsövervakningen av läkemedel.
- d) Minimikrav för övervakningen av uppgifterna i Eudravigilance-databasen för att fastställa om det föreligger nya risker eller risker har förändrats.
- e) Format och innehåll för elektronisk överföring av misstänkta biverkningar från medlemsstaterna och innehavaren av godkännandet för försäljning.
- f) Format och innehåll för elektroniska periodiska säkerhetsrapporter och riskhanteringsplaner.
- g) Format för protokoll, sammanfattningar och slutrapporter om säkerhetsstudierna efter det att produkten godkänts.

Dessa åtgärder ska utformas med hänsyn till det internationella harmoniseringsarbetet på området för säkerhetsövervakning och ska vid behov revideras med hänsyn till den vetenskapliga och tekniska utvecklingen. Dessa åtgärder ska antas i enlighet med det föreskrivande förfarande som avses i artikel 121.2.

Artikel 108a

För att underlätta genomförandet säkerhetsövervakningen av läkemedel inom unionen ska myndigheten i samarbete med behöriga myndigheter och andra berörda parter utarbeta:

- a) En vägledning till god praxis vad gäller säkerhetsövervakning av läkemedel för såväl berörda myndigheter som innehavare av godkännande för försäljning.
- b) En vetenskaplig vägledning till effektstudier efter det att godkännande för försäljning beviljats.

Artikel 108b

Kommissionen ska offentliggöra en rapport om medlemsstaternas säkerhetsövervakning av läkemedel senast den 21 juli 2015 och därefter vart tredje år.”

21. Artikel 111 ska ändras på följande sätt:

- a) Punkt 1 ska ändras på följande sätt:
 - i) Första stycket ska ersättas med följande:

”Den behöriga myndigheten i den berörda medlemsstaten ska i samarbete med myndigheten se till att de

rättsliga kraven i fråga om läkemedel uppfylls, genom inspektioner och vid behov utan förvarning och, när det är lämpligt, genom att ge ett officiellt läkemedelslaboratorium eller ett annat laboratorium som använts för detta ändamål i uppdrag att göra stickprovskontroller. Detta samarbete ska bestå av att dela information med myndigheten beträffande såväl planerade som genomförda inspektioner. Medlemsstaterna och myndigheten ska tillsammans samordna inspektioner i tredjeländer.”

ii) I femte stycket ska led d ersättas med följande:

”d) inspektera affärslokaler, register, dokument och master file för systemet för säkerhetsövervakning hos innehavaren av godkännandet för försäljning eller hos de företag som av innehavaren fått i uppdrag att bedriva den verksamhet som beskrivs i avdelning IX.”

b) Punkt 3 ska ersättas med följande:

”3. Efter varje sådan inspektion som avses i punkt 1 ska den behöriga myndigheten rapportera huruvida den inspekterade parten rättar sig efter de principer och riktlinjer för god tillverknings- och goda distributions-seder som avses i artiklarna 47 och 84, eller huruvida innehavaren av godkännande för försäljning uppfyller kraven i avdelning IX.

Den behöriga myndighet som genomförde inspektionen ska informera den inspekterade parten om innehållet i dessa rapporter.

Innan den behöriga myndigheten antar rapporten ska den ge den berörda inspekterade parten tillfälle att lämna synpunkter.”

c) Punkt 7 ska ersättas med följande:

”7. Om det efter en sådan inspektion som avses i punkt 1 a, b och c eller av resultatet av en inspektion av en distributör av läkemedel eller aktiva substanser eller en tillverkare av läkemedelskonstituens som används som utgångsmaterial konstateras att den inspekterade parten inte följer principerna och riktlinjerna för god tillverknings- eller god distributions-sed i unionslagstiftningen, ska en uppgift om detta införas i den unionsdatabas som avses i punkt 6.”

d) Följande punkt ska läggas till:

"8. Om det efter en sådan inspektion som avses i punkt 1 d konstateras att tillverkaren inte iakttar systemet för säkerhetsövervakning enligt beskrivningen i master file för systemet för säkerhetsövervakning och inte följer bestämmelserna i avdelning IX, ska den berörda medlemsstatens behöriga myndighet uppmärksamma innehavaren av godkännandet för försäljning på bristerna och ge vederbörande tillfälle att lämna synpunkter.

I sådana fall ska den berörda medlemsstaten underrätta de andra medlemsstaterna, myndigheten och kommissionen.

Den berörda medlemsstaten ska i förekommande fall vidta nödvändiga åtgärder för att se till att en innehavare av godkännande för försäljning kan bli föremål för effektiva, proportionella och avskräckande påföljder."

22. Artikel 116 ska ersättas med följande:

"Artikel 116

De behöriga myndigheterna ska tillfälligt återkalla, upphäva, eller ändra godkännandet för försäljning, om de anser att läkemedlet är skadligt, att det saknar terapeutisk effekt, att risk/nyttaförhållandet inte är gynnsamt eller att dess kvalitativa och kvantitativa sammansättning inte överensstämmer med den uppgivna. Terapeutisk effekt anses inte föreligga om det konstateras att terapeutiska resultat inte kan uppnås med läkemedlet.

Ett godkännande för försäljning får också tillfälligt återkallas, upphävas, eller ändras om de uppgifter som lämnats till stöd för ansökan i enlighet med artikel 8, 10 eller 11 är felaktiga eller inte har ändrats i enlighet med artikel 23, om de villkor som avses i artikel 21a, 22 eller 22a inte har uppfyllts eller om de kontroller som avses i artikel 112 inte har utförts."

23. Artikel 117 ska ändras på följande sätt:

a) Punkt 1 ska ändras på följande sätt:

i) Led a ska ersättas med följande:

"a) läkemedlet är skadligt, eller"

ii) Led c ska ersättas med följande:

"c) risk/nyttaförhållandet inte är gynnsamt, eller"

b) Följande punkt ska läggas till:

"3. Den behöriga myndigheten får, för ett läkemedel vars tillhandahållande har förbjudits eller som tillfälligt har dragits tillbaka från marknaden i enlighet med punkterna 1 och 2, vid särskilda omständigheter under en övergångsperiod tillåta att läkemedlet lämnas ut till patienter som redan behandlas med läkemedlet."

24. Följande artiklar ska införas:

"Artikel 121a

1. Befogenheten att anta de delegerade akter som avses i artikel 22b ska ges till kommissionen för en period på fem år från den 20 januari 2011. Kommissionen ska utarbeta en rapport om de delegerade befogenheterna senast sex månader innan perioden på fem år löpt ut. Delegeringen av befogenhet ska automatiskt förlängas med perioder av samma längd, om den inte återkallas av Europaparlamentet eller rådet i enlighet med artikel 121b.

2. Så snart kommissionen antar en delegerad akt ska kommissionen samtidigt delge Europaparlamentet och rådet denna.

3. Befogenheten att anta delegerade akter ges till kommissionen med förbehåll för de villkor som anges i artiklarna 121b och 121c.

Artikel 121b

1. Den delegering av befogenhet som avses i artikel 22b får när som helst återkallas av Europaparlamentet eller rådet.

2. Den institution som inlett ett internt förfarande för att besluta huruvida en delegering av befogenhet ska återkallas ska sträva efter att underrätta den andra institutionen och kommissionen inom en rimlig tid innan det slutliga beslutet fattas, och ange vilka delegerade befogenheter som kan komma att återkallas och skälen för detta.

3. Beslutet om återkallande innebär att delegeringen av de befogenheter som anges i beslutet upphör att gälla. Det får verkan omedelbart, eller vid ett senare, i beslutet angivet datum. Det påverkar inte giltigheten av delegerade akter som redan trätt i kraft. Det ska offentliggöras i *Europeiska unionens officiella tidning*.

Artikel 121c

1. Europaparlamentet eller rådet får invända mot en delegerad akt inom en period om två månader från delgivningsdagen.

På Europaparlamentets eller rådets initiativ ska den perioden förlängas med två månader.

2. Om varken Europaparlamentet eller rådet vid utgången av den period som avses i punkt 1 har invänt mot den delegerade akten, ska den offentliggöras i *Europeiska unionens officiella tidning* och träda i kraft den dag som anges i den.

Den delegerade akten får offentliggöras i *Europeiska unionens officiella tidning* och träda i kraft innan denna period löper ut, förutsatt att både Europaparlamentet och rådet underlåtit kommissionen om att de inte har för avsikt att göra några invändningar.

3. Om antingen Europaparlamentet eller rådet invänder mot en delegerad akt inom den period som avses i punkt 1 ska den inte träda i kraft. Den institution som invänder mot en delegerad akt ska ange skälen för detta.”

25. Artikel 122.2 ska ersättas med följande:

”2. På motiverad begäran ska medlemsstaterna på elektronisk väg skicka de rapporter som avses i artikel 111.3 till de behöriga myndigheterna i en annan medlemsstat eller till myndigheten.”

26. Artikel 123.4 ska ersättas med följande:

”4. Myndigheten ska en gång om året offentliggöra en förteckning över läkemedel för vilka godkännanden för försäljning har nekats, upphävts eller tillfälligt återkallats, vars tillhandahållande har förbjudits eller som har dragits tillbaka från marknaden.”

27. I artikel 126a ska punkterna 2 och 3 ersättas med följande:

”2. Om en medlemsstat använder sig av denna möjlighet ska den vidta nödvändiga åtgärder för att se till att kraven i detta direktiv uppfylls, särskilt de som avses i avdelningarna V, VI, VIII, IX och XI. En medlemsstat får besluta att artikel 63.1 och 63.2 inte ska gälla läkemedel som beviljats godkännande enligt punkt 1.

3. Innan en medlemsstat beviljar ett sådant godkännande för försäljning

a) ska den underrätta innehavaren av godkännandet för försäljning i den medlemsstat i vilken det berörda läkemedlet godkännts om förslaget att bevilja ett godkännande för försäljning enligt denna artikel för läkemedlet, och

b) får den be den behöriga myndigheten i den medlemsstaten att tillhandahålla en kopia av utredningsrapporten enligt artikel 21.4 och av det godkännande för försäljning av detta läkemedel som är i kraft. På begäran ska den behöriga myndigheten i den medlemsstaten inom 30 dagar efter det att begäran mottagits tillhandahålla en kopia av utredningsrapporten och godkännandet för försäljning för detta läkemedel.”

28. Artikel 127a ska ersättas med följande:

”Artikel 127a

Om ett läkemedel ska godkännas i enlighet med förordning (EG) nr 726/2004 och kommittén för humanläkemedel i sitt yttrande hänvisar till de rekommenderade villkoren eller begränsningarna i artikel 9.4 c, ca, cb eller cc i förordningen, får kommissionen anta ett beslut som riktas till medlemsstaterna, i enlighet med artiklarna 33 och 34 i det här direktivet, för genomförandet av dessa villkor eller begränsningar.”

Artikel 2

Övergångsbestämmelser

1. Medlemsstaterna ska se till att kravet i artikel 104.3 b i direktiv 2001/83/EG, ändrat genom det här direktivet, om att innehavaren av godkännandet för försäljning ska upprätthålla och på begäran tillhandahålla en master file för systemet för säkerhetsövervakning för ett eller flera läkemedel, tillämpas på godkännanden för försäljning som beviljats före den 21 juli 2011, antingen från och med

a) den dag då dessa godkännanden för försäljning förnyas, eller

b) utgången av en treårsperiod som börjar löpa den 21 juli 2011,

beroende på vilket som inträffar först.

2. Medlemsstaterna ska se till att förfarandet som avses i artiklarna 107m–107q i direktiv 2001/83/EG, ändrat genom det här direktivet, endast tillämpas på studier som inletts efter den 21 juli 2011.

3. Medlemsstaterna ska se till att kravet i artikel 107.3 i direktiv 2001/83/EG, ändrat genom det här direktivet, om att innehavaren av godkännandet för försäljning på elektronisk väg ska lämna information om misstänkta biverkningar till Eudravigilance-databasen, tillämpas i sex månader efter det att databasen har tagits i bruk och detta har tillkännagetts av myndigheten.

4. Till dess att myndigheten kan säkerställa att Eudravigilance-databasen fungerar på det sätt som anges i artikel 24 i förordning (EG) nr 726/2004 i dess ändrade lydelse enligt Europaparlamentets och rådets förordning (EU) nr 1235/2010⁽¹⁾ ska innehavare av godkännande för försäljning inom 15 dagar efter den dag då den berörda innehavaren fått kännedom om det inträffade rapportera alla allvarliga misstänkta biverkningar som förekommit inom unionen till den behöriga myndigheten i den medlemsstat inom vilkens territorium händelsen inträffat och alla allvarliga misstänkta biverkningar som förekommit inom ett tredjelands territorium till myndigheten och, på begäran, till de behöriga myndigheterna i de medlemsstater där läkemedlet har beviljats godkännande för försäljning.

5. Till dess att myndigheten kan säkerställa att Eudravigilance-databasen fungerar på det sätt som anges i artikel 24 i förordning (EG) nr 726/2004 i dess ändrade lydelse enligt förordning (EU) nr 1235/2010 får den behöriga myndigheten i en medlemsstat kräva av innehavare av godkännande för försäljning att de ska rapportera alla icke-allvarliga misstänkta biverkningar som förekommer inom den medlemsstatens territorium inom 90 dagar efter den dag då den berörda innehavaren av godkännande för försäljning fått kännedom om det inträffade.

6. Under denna period ska medlemsstaterna säkerställa att de rapporter som avses i punkt 4, och som avser händelser som inträffat inom deras territorium, så snart som möjligt görs tillgängliga för Eudravigilance-databasen, och allra senast inom 15 dagar efter det att den allvarliga misstänkta biverkningen har meddelats.

7. De nationella behöriga myndigheterna ska se till att kravet att innehavaren av godkännande för försäljning ska lämna in periodiska säkerhetsrapporter till myndigheten enligt artikel 107b.1 i direktiv 2001/83/EG i dess ändrade lydelse enligt det här direktivet, tillämpas i 12 månader efter det att databasen har tagits i bruk och detta har tillkännagetts av myndigheten.

Till dess att myndigheten kan säkerställa att databasen fungerar som överenskommet för de periodiska säkerhetsrapporterna ska innehavarna av godkännande för försäljning lämna in periodiska säkerhetsrapporter till alla de medlemsstater där läkemedlet har godkänts för försäljning.

Artikel 3

Införlivande

1. Medlemsstaterna ska senast den 21 juli 2012 anta och offentliggöra de bestämmelser i lagar och andra författningar som är nödvändiga för att följa detta direktiv. De ska till kommissionen genast överlämna texten till dessa bestämmelser.

De ska tillämpa dessa bestämmelser från och med den 21 juli 2012.

När en medlemsstat antar dessa bestämmelser ska de innehålla en hänvisning till detta direktiv eller åtföljas av en sådan hänvisning när de offentliggörs. Närmare föreskrifter om hur hänvisningen ska göras ska varje medlemsstat själv utfärda.

2. Medlemsstaterna ska till kommissionen överlämna texten till de centrala bestämmelser i nationell lagstiftning som de antar inom det område som omfattas av detta direktiv.

Artikel 4

Ikraftträdande

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

Artikel 5

Adressater

Detta direktiv riktar sig till medlemsstaterna.

Utfärdat i Strasbourg den 15 december 2010.

På Europaparlamentets vägnar

J. BUZEK

Ordförande

På rådets vägnar

O. CHASTEL

Ordförande

⁽¹⁾ Se sidan 1 i detta nummer av EUT.

RÄTTELSE

Rättelse till Europaparlamentets och rådets direktiv 2010/84/EU av den 15 december 2010 om ändring, när det gäller säkerhetsövervakning av läkemedel, av direktiv 2001/83/EG om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel

(Europeiska unionens officiella tidning L 348 av den 31 december 2010)

På sidan 98, artikel 2.1, första meningen, ska det

i stället för: "21 juli 2011"

vara: "21 juli 2012".

På sidan 98, artikel 2.1 b, ska det

i stället för: "b) utgången av en treårsperiod som börjar löpa den 21 juli 2011"

vara: "b) 21 juli 2015".

På sidan 98, artikel 2.2, ska det

i stället för: "21 juli 2011"

vara: "21 juli 2012".

RÄTTELSER

Rättelse till Europaparlamentets och rådets direktiv 2010/84/EU av den 15 december 2010 om ändring, när det gäller säkerhetsövervakning av läkemedel, av direktiv 2001/83/EF om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel

(Europeiska unionens officiella tidning L 348 av den 31 december 2010)

På sidan 97, artikel 1, punkt 22, i andra stycket till artikel 116 ska det

i stället för: "Ett godkännande för försäljning får också tillfälligt återkallas, upphävas, eller ändras om de uppgifter som lämnats till stöd för ansökan i enlighet med artikel 8, 10 eller 11 ..."

vara: "Ett godkännande för försäljning får också tillfälligt återkallas, upphävas, eller ändras om de uppgifter som lämnats till stöd för ansökan i enlighet med artikel 8, 10, 10a, 10b, 10c eller 11 ..."

Författningsförslag i promemorian ”Genomförande av ändringsdirektiv 2010/84/EU avseende säkerhetsövervakning av läkemedel” (Ds 2011:30) Bilaga 4

Förslag till lag om ändring i läkemedelslagen (1992:859)

Härigenom föreskrivs¹ i fråga om läkemedelslagen (1992:859)

dels att 2 c, 6 a, 6 d, 8 e, 9–9 c och 20 §§ ska ha följande lydelse,

dels att det i lagen ska införas två nya paragrafer, 10 a och 10 b §§, samt närmast före 10 a § en ny rubrik av följande lydelse.

Nuvarande lydelse

Föreslagen lydelse

2 c §²

Ett växtbaserat läkemedel som är avsett att tillföras människor och som inte upp-fyller kraven för att godkännas som läkemedel eller att registreras enligt 2 b § *skall* på ansökan registreras som traditionellt växtbaserat läkemedel enligt bestämmelserna i denna lag, om följande förutsättningar är uppfyllda:

Ett växtbaserat läkemedel som är avsett att tillföras människor och som inte uppfyller kraven för att godkännas som läkemedel eller att registreras enligt 2 b § *ska* på ansökan registreras som traditionellt växtbaserat läkemedel enligt bestämmelserna i denna lag, om följande förutsättningar är uppfyllda:

1. läkemedlet har endast indikationer som är lämpliga för traditionella växtbaserade läkemedel, vars sammansättning och ändamål är avsedda och utformade för att användas utan läkares diagnos, ordination eller övervakning av behandlingen,
2. läkemedlet får endast tillföras i viss styrka och viss dosering,
3. läkemedlet är avsett att intas genom munnen eller avsett för utvärtes bruk eller inhalation,
4. läkemedlet eller en produkt som motsvarar läkemedlet har haft medicinsk användning under en period av minst 30 år varav minst 15 år i en stat som vid tidpunkten för ansökan ingår i Europeiska ekonomiska samarbetsområdet, och

¹ Jfr Europaparlamentets och rådets direktiv 2010/84/EU av den 15 december 2010 om ändring, när det gäller säkerhetsövervakning av läkemedel, av direktiv 2001/83/EG om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel (EUT L 348/74, 31.12.2010 s. 74, Celex 32010L0084).

² Senaste lydelse 2007:248.

5. det finns tillräckliga uppgifter om läkemedlets traditionella användning och det är styrkt att medlet inte är skadligt när det används på angivet sätt och dess farmakologiska verkningar eller effekter förefaller rimliga på grundval av långvarig användning och erfarenhet.

Om en gemenskapsmonografi finns upprättad *skall* denna beaktas. I sådant fall kan registrering ske även om kraven i första stycket 4 inte är uppfyllda.

Vad som i denna lag före-skrivs i fråga om läkemedel för vilka det ansökts om godkännande för försäljning eller som har godkänts för försäljning *skall* också gälla traditionella växtbaserade läkemedel som registreras enligt denna lag. Följande bestämmelser skall dock inte gälla i fråga om sådana traditionella växtbaserade läkemedel:

Om en gemenskapsmonografi finns upprättad *ska* denna beaktas. I sådant fall kan registrering ske även om kraven i första stycket 4 inte är uppfyllda.

Vad som i denna lag före-skrivs i fråga om läkemedel för vilka det ansökts om godkännande för försäljning eller som har godkänts för försäljning *ska* också gälla traditionella växtbaserade läkemedel som registreras enligt denna lag. Följande bestämmelser ska dock inte gälla i fråga om sådana traditionella växtbaserade läkemedel:

- 2 § andra stycket, om tillämpningsområde,
- 2 a §, om läkemedel för vilka ansökan om godkännande prövas eller har prövats enligt Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 726/2004,
- 2 b §, om homeopatiska läkemedel,
- 3 §, om tillämpning av lagen på en vara eller varugrupp som inte är läkemedel,
- 6 § andra-fjärde styckena, om villkor m.m.,
- 6 b §, om ömsesidigt erkännande av godkännande för veterinärmedicinska läkemedel,
- 8 a–8 c §§, om rätt att åberopa dokumentation m.m.,
- 8 f § första stycket, om informationsskyldighet,
- 8 i §, om utbytbarhet,
- 10 b §, om tillstånd för icke-interventionsstudie,
- 13–14 §§, om kliniska prövningar m.m.,
- 17 c §, om införsel, samt
- 21 a § första och tredje styckena om förbud mot marknadsföring m.m.

Om det är nödvändigt för bedömningen av ett traditionellt växtbaserat läkemedels säkerhet, får dock Läkemedelsverket ålägga en sökande att till verket lämna in resultat av kliniska prövningar utförda i enlighet med 13 och 14 §§.

6 a §³

Godkännande eller registrering av ett humanläkemedel som har meddelats i en annan stat inom Europeiska ekonomiska samarbetsområdet ska på ansökan erkännas i Sverige, om det saknas anledning att anta att läkemedlet skulle kunna innebära en allvarlig folkhälsorisk.

I fråga om växtbaserat läkemedel som avses i 2 c § gäller vad som anges i första stycket endast om en gemenskapsmonografi har utarbetats över läkemedlet eller om det består av material eller beredningar som finns upptagna i en förteckning upprättad av Europeiska kommissionen.

Om Europeiska kommissionen meddelat beslut i enlighet med artikel 34.1 i Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG av den 6 november 2001 om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel, senast ändrat genom kommissionens direktiv 2009/120/EG ska Läke-medelsverket meddela det beslut som följer av kommissionens avgörande.

Motsvarande ska gälla i de fall kommissionen meddelat beslut i enlighet med artikel 35.2 *eller* 36.1 i direktivet.

Om Europeiska kommissionen meddelat beslut i enlighet med artikel 34.1 i Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG av den 6 november 2001 om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel, senast ändrat genom kommissionens direktiv 2010/84/EU ska Läke-medelsverket meddela det beslut som följer av kommissionens avgörande.

Motsvarande ska gälla i de fall kommissionen meddelat beslut i enlighet med artikel 35.2 i direktivet.

6 d §⁴

Om ett läkemedel inte är godkänt i någon stat i Europeiska ekonomiska samarbetsområdet och ansökan om godkännande med begäran om tillämpning av det decentraliserade förfarande som regleras i denna paragraf lämnats in i fler än en av staterna, ska Läke-medelsverket, i de fall sökanden vid ansökan i Sverige begärt att Sverige fungerar som referensmedlemsstat, hantera den fortsatta beredningen av ansökan genom att utarbeta underlag för övriga berörda stater ställningstagande till läkemedlet. Motsvarande ska gälla registrering av homeopatiskt läkemedel som avses i 2 b § och sådana traditionella växtbaserade läkemedel som avses i 2 c § i de fall förutsättningarna i 6 a § andra stycket är uppfyllda.

Om sökanden inte begärt att Sverige ska fungera som Sverige ska fungera som

³ Senaste lydelse 2010:1316.

⁴ Senaste lydelse 2010:1316.

referensmedlemsstat ska läkemedlet, med beaktande av referensmedlemsstatens underlag, godkännas eller registreras i enlighet med de förutsättningar som anges för erkännande i 6 a § respektive 6 b §. Om Europeiska kommissionen meddelat beslut i enlighet med artikel 38.1 i Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/82/EG av den 6 november 2001 om upprättande av gemenskapsregler för veterinärmedicinska läkemedel, senast ändrat genom Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 596/2009 eller artikel 34.1 i Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG av den 6 november 2001 om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel, senast ändrat genom kommissionens direktiv 2009/120/EG ska Läke-medelsverket meddela det beslut som följer av kommissionens avgörande. Motsvarande ska gälla i de fall kommissionen meddelat beslut i enlighet med artikel 39.2 eller 40.1 i direktiv 2001/82/EG, eller artikel 35.2 eller 36.1 i direktiv 2001/83/EG.

Regeringen eller, efter regeringens bemyndigande, *Läkemedelsverket* får meddela ytterligare föreskrifter om ansökan, beredning, godkännande eller registrering som avses i första och andra styckena.

referensmedlemsstat ska läkemedlet, med beaktande av referensmedlemsstatens underlag, godkännas eller registreras i enlighet med de förutsättningar som anges för erkännande i 6 a § respektive 6 b §. Om Europeiska kommissionen meddelat beslut i enlighet med artikel 38.1 i Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/82/EG av den 6 november 2001 om upprättande av gemenskapsregler för veterinärmedicinska läkemedel, senast ändrat genom Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 596/2009 eller artikel 34.1 i Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG av den 6 november 2001 om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel, senast ändrat genom kommissionens direktiv 2010/84/EU ska Läke-medelsverket meddela det beslut som följer av kommissionens avgörande. Motsvarande ska gälla i de fall kommissionen meddelat beslut i enlighet med artikel 39.2 eller 40.1 i direktiv 2001/82/EG, eller artikel 35.2 i direktiv 2001/83/EG.

Regeringen eller efter regeringens bemyndigande *den myndighet som regeringen bestämmer* får meddela ytterligare föreskrifter om ansökan, beredning, godkännande eller registrering som avses i första och andra styckena.

8 e §⁵

Ett godkännande gäller i fem år och kan härefter för-nyas. Ett förnyat godkännande gäller utan tids-begränsning, såvida inte Läke-medelsverket av säkerhetsskäl finner att det i stället bör gälla ytterligare en femårsperiod. Ansökan om förnyelse av ett godkännande skall ha kommit in till Läke-medelsverket senast *sex månader innan godkännandet upphör att gälla*. Ett godkännande gäller under tiden för prövning av ansökan om förnyelse.

Ett godkännande gäller i fem år och kan härefter för-nyas. Ett förnyat godkännande gäller utan tidsbegränsning, såvida inte Läke-medelsverket av säkerhetsskäl finner att det i stället bör gälla ytterligare en femårsperiod.

Ansökan om förnyelse av ett godkännande av ett

1. veterinärmedicinskt läkemedel ska ha kommit in till Läke-medels-verket senast sex månader innan godkännandet upphör att gälla, och

2. humanläkemedel ska ha kommit in till Läke-medelsverket senast nio månader innan godkännandet upphör att gälla.

Ett godkännande gäller under tiden för prövning av ansökan om förnyelse.

9 §⁶

Läkemedelsverket *skall* ansvara för ett system för säkerhets-övervakning, som har till syfte att samla in, registrera, lagra och vetenskapligt utvärdera uppgifter om biverkningar av läkemedel som godkänts för försäljning. Vid utvärderingen *skall* i fråga om humanläkemedel beaktas även all tillgänglig information om felaktig användning och missbruk av läkemedel som kan ha betydelse för bedömningen av nyttan och riskerna med läkemedlen. I fråga om veterinärmedicinska läkemedel skall även beaktas all tillgänglig

Läkemedelsverket *ska* ansvara för ett system för säkerhets-övervakning, som har till syfte att samla in, registrera, lagra och vetenskapligt utvärdera uppgifter om *misstänkta* biverkningar av läkemedel som godkänts för försäljning. Vid utvärderingen *ska* i fråga om humanläkemedel beaktas även all tillgänglig information om felaktig användning och missbruk av läkemedel som kan ha betydelse för bedömningen av nyttan och riskerna med läkemedlen. I fråga om veterinärmedicinska läke-medel ska även beaktas all till-

⁵ Senaste lydelse 2006:253.

⁶ Senaste lydelse 2006:253.

information som rör brist på förutsedd effekt, icke avsedd användning, bedömning av karenperioden och risk för skada eller olägenhet för miljön som kan förorsakas av användning av läkemedlet och som kan ha betydelse för bedömningen av nyttan och riskerna med läkemedlet.

gänglig information som rör brist på förutsedd effekt, icke avsedd användning, bedömning av karenperioden och risk för skada eller olägenhet för miljön som kan förorsakas av användning av läkemedlet och som kan ha betydelse för bedömningen av nyttan och riskerna med läkemedlet.

9 a §⁷

Den som har fått ett läkemedel godkänt *skall* följa utvecklingen på läkemedelsområdet och inom ramen för godkännandet ändra läkemedlet om det behövs samt som ett led i säkerhetsövervakningen av det läkemedel som godkänts registrera, lagra, utvärdera och rapportera information om biverkningar av läkemedlet i enlighet med vad som föreskrivs av regeringen eller den myndighet regeringen bestämmer.

Den som har fått ett läkemedel godkänt *ska* följa utvecklingen på läkemedelsområdet och inom ramen för godkännandet ändra läkemedlet om det behövs samt som ett led i säkerhetsövervakningen av det läkemedel som godkänts registrera, lagra, *vetenskapligt* utvärdera och rapportera information om *misstänkta* biverkningar av läkemedlet i enlighet med vad som föreskrivs av regeringen eller den myndighet regeringen bestämmer.

Personuppgiftsansvarig för sådana behandlingar av person-uppgifter som kan komma att utföras enligt första stycket är innehavaren av godkännandet.

9 b §⁸

Den som har fått ett läkemedel godkänt är skyldig att till sitt förfogande ha en sakkunnig med tillräcklig kompetens som förlöpande ansvarar för säkerhetsövervakning av läkemedlet. Den sakkunnige *skall* vara bosatt i Europeiska ekonomiska samarbetsområdet.

Den som har fått ett läkemedel godkänt är skyldig att till sitt förfogande ha en sakkunnig med tillräcklig kompetens som förlöpande ansvarar för säkerhetsövervakning av läkemedlet. Den sakkunnige *ska* vara bosatt *och verksam* i Europeiska ekonomiska samarbetsområdet.

⁷ Senaste lydelse 2006:253.

⁸ Senaste lydelse 2006:253.

9 c §⁹

Information om *biverkningar* som en innehavare av ett godkännande lämnar till allmänheten skall redovisas på ett objektivt sätt och får inte vara vilseledande. Sådan information *skall* även lämnas till Läkemedelsverket senast i samband med att allmänheten informeras.

Information om *säkerhetsövervakning* som en innehavare av ett godkännande lämnar till allmänheten ska redovisas på ett objektivt sätt och får inte vara vilseledande. Sådan information *ska* även lämnas till Läkemedelsverket senast i samband med att allmänheten informeras.

Icke-interventionsstudie

10 a §

En studie av ett human-läkemedels säkerhet som vidtas efter att det har godkänts och som inleds, genomförs och finansieras av innehavaren av godkännandet av försäljning, och som omfattar insamling av säkerhetsuppgifter från patienter och hälso- och sjukvårdspersonal (icke-interventionsstudie) får inte genomföras om studien innebär att användningen av läkemedlet gynnas.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska skicka en slutrapport till Läkemedelsverket inom 12 månader från det att insamlingen av uppgifterna enligt första stycket har avslutats.

Regeringen eller den myndighet som regeringen bestämmer får medge undantag från vad som anges i andra stycket.

För etikeprövning av forskning finns bestämmelser i lagen (2003:460) om etikeprövning av forskning som avser människor.

⁹ Senaste lydelse 2006:253.

10 b §

Om godkännandet för försäljning av ett humanläkemedel är förenat med ett villkor om att företa en icke-interventionsstudie får studien endast genomföras sedan tillstånd har meddelats av Läkemedelsverket. Ett sådant tillstånd får meddelas om studien

1. inte innebär att användningen av läkemedlet gynnas,
2. är utformad på ett sätt som motsvarar syftet med studien, och
3. inte är en sådan klinisk läkemedelsprövning som kräver tillstånd av Läkemedelsverket enligt 14 §.

Större ändringar av studien får endast vidtas efter tillstånd av Läkemedelsverket.

20 §¹⁰

Beslut av Läkemedelsverket som avses i

- | | |
|--------------------------------------|---|
| 1. 2 b §, | |
| 2. 2 c § första stycket, | |
| 3. 5 §, | |
| 4. 6 §, | |
| 5. 6 a §, | |
| 6. 6 b §, | |
| 7. 6 d § andra stycket, | |
| | 8. 10 b § första stycket, |
| 8. 12 § andra stycket, | 9. 12 § andra stycket, |
| 9. 14 §, | 10. 14 §, |
| 10. 16 §, eller | 11. 16 §, eller |
| 11. 17 § första stycket | 12. 17 § första stycket <i>ska</i> fattas |
| <i>skall</i> fattas inom den tid som | inom den tid som regeringen |
| regeringen föreskriver. | föreskriver. |

Ett tillstånd enligt 5 § andra eller tredje stycket, 14 § första stycket, 16 § eller 17 § första stycket får återkallas om någon av de väsentliga förutsättningar som förelåg när tillståndet meddelades inte längre föreligger eller om något krav som är av särskild betydelse för kvalitet och säkerhet inte följts.

¹⁰ Senaste lydelse 2006:253.

Ett tillstånd som *skall* anses beviljat enligt 14 § tredje stycket får återkallas om villkoren i ansökan om tillstånd inte längre är uppfyllda eller om något krav som är av särskild betydelse för kvalitet och säkerhet inte följts.

Ett tillstånd som *ska* anses beviljat enligt 14 § tredje stycket får återkallas om villkoren i ansökan om tillstånd inte längre är uppfyllda eller om något krav som är av särskild betydelse för kvalitet och säkerhet inte följts.

Särskilda bestämmelser finns om handläggning av sådana ärenden som har anknytning till Europeiska ekonomiska samarbetsområdet.

-
1. Denna lag träder i kraft den 21 juli 2012.
 2. Äldre bestämmelser om när en ansökan om förnyelse av ett godkännande för försäljning ska inkomma till Läkemedelsverket ska tillämpas i fråga om läkemedel för vilka beviljade godkännanden löper ut under tiden fram till och med den 31 augusti 2013.
 3. För studier som har påbörjats före den 21 juli 2012 gäller inte bestämmelserna i denna lag.

Förteckning över remissinstanser som beretts tillfälle
att avge yttrande över Genomförande av
ändringsdirektiv 2010/84/EU avseende
säkerhetsövervakning av läkemedel Ds 2011:30

Bilaga 5

Riksdagens ombudsmän JO, .Svea Hovrätt, .Tingsrätten i Umeå, Kammarrätten i Göteborg, .Förvaltningsrätten i Uppsala, Justitiekanslern (JK), Datainspektionen, Kommerskollegium, Försäkringskassan, Socialstyrelsen, Läkemedelsverket, Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV), Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU), Smittskyddsinstitutet, Statens folkhälsoinstitut, Centrala etikprövningsnämnden, Regionala etikprövningsnämnden i Göteborg, Regionala etikprövningsnämnden i Linköping, Regionala etikprövningsnämnden i Lund, Regionala etikprövningsnämnden i Stockholm, Regionala etikprövningsnämnden i Umeå, Regionala etikprövningsnämnden i Uppsala, Regelrådet, Ekonomistyrningsverket (ESV), Länsstyrelsen i Stockholm län, Länsstyrelsen i Södermanlands län, Länsstyrelsen i Västra Götalands län, Vetenskapsrådet, Vinnova, Sveriges Kommuner och Landsting, Stockholms läns landsting, Uppsala läns landsting, Södermanlands läns landsting, .Östergötlands läns landsting, Jönköpings läns landsting, Kronobergs läns landsting, Kalmar läns landsting, Blekinge läns landsting, Skåne läns landsting (Region Skåne), Hallands läns landsting, Västra Götalands läns landsting, Örebro läns landsting, Värmlands läns landsting, Västmanlands läns landsting, Dalarnas läns landsting, Gävleborgs läns landsting, Västernorrlands läns landsting, Jämtlands läns landsting, Västerbottens läns landsting, Norrbottens läns landsting, Statens medicinsk-etiska råd (SMER), Vårdföretagarna, Famna, Swedish Medtech, SwedenBio, Läkemedelsindustriföreningen (LIF), Läkemedelshandlarna, FGL – Föreningen för generiska läkemedel, Uppsala Clinical Research Center, Sveriges läkarförbund, Svenska läkarsällskapet, Sveriges apoteksförening, Vårdförbundet, Svensk Sjuksköterskeförening (SSF), Barnmorskeförbundet, Sveriges Farmaceutförbund, Farmaciförbundet, Reumatikerförbundet, Svenska Diabetesförbundet, Svensk Egenvård, Kommittén för alternativ medicin, Strategigruppen för rationell antibiotikaanvändning och minskad antibiotikaresistens (Strama), Svensk Informationsdatabas för Läkemedel (SIL), Nationella rådet för organ- och vävnadsdonation

Parallelluppställning

Bilaga 6

Parallelluppställningen anger om artiklarna i Europaparlamentets och rådets direktiv 2010/84/EU om ändring, när det gäller säkerhetsövervakning av läkemedel, av direktiv 2001/83/EG om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel, bör införlivas i läkemedelslagen (1992:859) eller om ett införlivande kan ske på annan nivå än lag. Vidare anges om ingen åtgärd krävs. Med det sistnämnda avses att artikelns innehåll redan är tillgodosett i svensk rätt eller inte kräver författningsreglering för att tillgodose direktivets krav.

<i>Direktiv 2010/84/EU</i>	<i>Läkemedelslagen</i>	<i>Annan nivå än lag</i>	<i>Föranleder ingen åtgärd</i>
Artikel 1		x	
Artikel 8.3		x	
Artikel 11		x	
Artikel 16g.1	2 c §		
Artikel 17			x
Artikel 18			x
Artikel 21.3			x
Artikel 21.4		x	
Artikel 21a		x	
Artikel 22			x
Artikel 22a			x
Artikel 22b			x
Artikel 22c		x (punkt 1)	x (punkt 2)
Artikel 23		x (punkterna 1–3 och 4 andra stycket)	x (punkt 4 första stycket)
Artikel 24	8 e § (punkt 2)	x (punkt 2)	x (punkt 3)
Artikel 27		X	
Artikel 31.1			x
Artikel 36	6 a och 6 d §§		
Artikel 59		X	
Artikel 63.3	4 §	x (övriga delar)	
Artikel 101	9 § (punkt 1)	x (punkterna 2–3)	x (punkt 4)
Artikel 102	9 § (punkt 1)	x (första stycket a–e och andra stycket)	x (första stycket f)
Artikel 103			x
Artikel 104	9 a § (punkt 1) 9 b § (punkt 3 andra stycket)	x (punkterna 2 och 3 första stycket b–e)	x (punkt 4)
Artikel 104a		x (punkterna 1–3)	x (punkt 4)

Artikel 105			x
Artikel 106		x	
Artikel 106a	9 c § (punkt 1)	x (punkterna 2–4)	
Artikel 107	9 a § (punkt 1)	x (punkterna 1–5)	
Artikel 107a	9 § (punkt 1)	x (punkterna 1–2 och 4–5)	x (punkterna 3 och 6)
Artikel 107b		X	
Artikel 107c		X	
Artikel 107d		X	
Artikel 107e		X	
Artikel 107f		X	
Artikel 107g		X	
Artikel 107h		X	
Artikel 107i		X	
Artikel 107j		X	
Artikel 107k		X	
Artikel 107l			x
Artikel 107m	10 a § (punkterna 1, 3 och 6)		x (punkterna 2, 4, 5 och 7)
Artikel 107n	10 b, 10 c och 20 §§ (punkterna 1, 2 och 3 första stycket)	x (punkt 3 andra stycket)	
Artikel 107o	10 b och 10 c §§		
Artikel 107p	10 a–c §§ (punkt 1)	x (punkt 3)	x (punkt 2)
Artikel 107q		x	
Artikel 108 och 108a		x	
Artikel 108b			x
Artikel 111			x
Artikel 116			x
Artikel 117			x
Artikel 121a–c			x
Artikel 122.2			x
Artikel 123.4			x
Artikel 126a			x
Artikel 127a			x