# KOMMISSIONENS GENNEMFØRELSESFORORDNING (EU) Nr. 520/2012

## af 19. juni 2012

## om udførelsen af lægemiddelovervågningsaktiviteter, jf. Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 726/2004 og Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/83/EF

**(EØS-relevant tekst)**

EUROPA-KOMMISSIONEN HAR —

under henvisning til traktaten om Den Europæiske Unions funktionsmåde,

under henvisning til Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 726/2004 af 31. marts 2004 om fastlæggelse af fællesskabsprocedurer for godkendelse og overvågning af human- og veterinærmedicinske lægemidler og om oprettelse af et europæisk lægemiddelagentur ([1]), særlig artikel 87a,

under henvisning til Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/83/EF af 6. november 2001 om oprettelse af en fællesskabskodeks for humanmedicinske lægemidler ([2]), særlig artikel 108, og

ud fra følgende betragtninger:

(1) Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) nr. 1235/2010 af 15. december 2010 om ændring, for så vidt angår overvågning af humanmedicinske lægemidler, af forordning (EF) nr. 726/2004 om fastlæggelse af fællesskabsprocedurer for godkendelse og overvågning af human- og veterinærlægemidler og om oprettelse af et europæisk lægemiddelagentur og forordning (EF) nr. 1394/2007 om lægemidler til avanceret terapi ([3]) styrker og rationaliserer overvågningen af lægemidler, der er blevet markedsført i Unionen. Lignende bestemmelser blev ved Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2010/84/EU af 15. december 2010 om ændring, for så vidt angår lægemiddelovervågning, af direktiv 2001/83/EF om oprettelse af en fællesskabskodeks for humanmedicinske lægemidler ([4]) indført i direktiv 2001/83/EF.

(2) Lægemiddelovervågningsaktiviteter omfatter den fulde livscyklusforvaltning af humanmedicinske lægemidler for så vidt angår sikkerheden.

(3) Ved forordning (EU) nr. 1235/2010 og direktiv 2010/84/EU blev begrebet master fil for lægemiddelovervågningssystemet indført. For nøje at afspejle det lægemiddelovervågningssystem, som indehaveren af en markedsføringstilladelse anvender, bør master filen for lægemiddelovervågningssystemet indeholde vigtige oplysninger og dokumenter, der omfatter alle forhold i forbindelse med lægemiddelovervågningsaktiviteter, herunder oplysninger om opgaver, der er udliciteret. Den bør bidrage til, at indehaveren af markedsføringstilladelsen kan planlægge og gennemføre auditter på en hensigtsmæssig måde, og til at den sagkyndige person, som er ansvarlig for lægemiddelovervågning, kan kontrollere lægemiddelovervågningsaktiviteterne. Den bør samtidig gøre det muligt for de nationale kompetente myndigheder at kontrollere, at alle aspekter af systemet overholder kravene.

(4) Oplysningerne i master filen for lægemiddelovervågning bør vedligeholdes, så det fremgår, hvilke ændringer der er foretaget, og sikres, at oplysningerne er til rådighed og let tilgængelige for de nationale kompetente myndigheder med henblik på inspektion.

(5) Kvalitetsstyringssystemer bør udgøre en integreret del af lægemiddelovervågningssystemet. Minimumskravene til kvalitetsstyringssystemet for udførelse af lægemiddelovervågningsaktiviteter bør sikre, at indehaverne af markedsføringstilladelser, de nationale kompetente myndigheder og Det Europæiske Lægemiddelagentur (i det følgende benævnt »agenturet«) opretter et passende og effektivt kvalitetsstyringssystem, som sørger for en effektiv overvågning af overholdelsen og en nøjagtig og korrekt dokumentation af alle trufne foranstaltninger. De bør også sikre, at indehaverne af markedsføringstilladelser, de nationale kompetente myndigheder og agenturet råder over tilstrækkelige kompetente medarbejdere med passende kvalifikationer og uddannelse.

(6) Anvendelse af et veldefineret kvalitetsstyringssystem bør sikre, at alle lægemiddelovervågningsaktiviteter gennemføres på en sådan måde, at de sandsynligvis fører til de ønskede resultater eller kvalitetsmålsætninger for udførelsen af lægemiddelovervågningsopgaver.

(7) Som en del af deres kvalitetsstyringssystem bør de nationale kompetente myndigheder og agenturet oprette kontaktpunkter for at fremme interaktionen mellem de nationale kompetente myndigheder, agenturet, Kommissionen, indehaverne af markedsføringstilladelser og personer, der indberetter oplysninger om de risici, der er forbundet med lægemidler, jf. artikel 101, stk. 1, andet afsnit, i direktiv 2001/83/EF.

(8) Hvis indehaverne af markedsføringstilladelser, de nationale kompetente myndigheder og agenturet anvender resultatindikatorer til at overvåge, at lægemiddelovervågningsaktiviteterne fungerer godt, bør disse indikatorer dokumenteres.

([1]) EUT L 136 af 30.4.2004, s. 1.
([2]) EFT L 311 af 28.11.2001, s. 67.
([3]) EUT L 348 af 31.12.2010, s. 1.
([4]) EUT L 348 af 31.12.2010, s. 74.

(9) Lægemiddelovervågningsaktiviteter er i stigende grad afhængige af periodisk overvågning af store databaser som f.eks. Eudravigilance-databasen. Eudravigilance-databasen forventes at være en væsentlig kilde til informationer om lægemiddelovervågning, men der bør også tages hensyn til informationer om lægemiddelovervågning, der stammer fra andre kilder.

(10) Indehaverne af markedsføringstilladelser, de nationale kompetente myndigheder og agenturet bør løbende overvåge dataene i Eudravigilance-databasen for at fastslå, om der foreligger nye risici, eller om risici har ændret sig, og om disse risici har en indvirkning på forholdet mellem fordele og risici ved lægemidlet. De bør i givet fald validere og bekræfte signaler på grundlag af en undersøgelse af individuelle bivirkningsindberetninger, aggregerede data fra aktive overvågningssystemer eller -undersøgelser samt oplysninger fra litteratur eller andre datakilder. Det er derfor nødvendigt at fastlægge fælles krav til signalpåvisning, at tydeliggøre, hvilken rolle indehaverne af markedsføringstilladelser, de nationale kompetente myndigheder og agenturet hver især har i forbindelse med overvågningen, at præcisere, hvordan signaler i givet fald valideres og bekræftes, og at give en nærmere beskrivelse af processen for signalforvaltning.

(11) Som hovedregel bør signalpåvisning følge en anerkendt metodologi. Metodologien kan dog variere afhængigt af typen af lægemidler, som denne skal omfatte.

(12) Anvendelsen af terminologi, format og standarder, der er anerkendt på internationalt niveau, bør fremme interoperabiliteten af de systemer, der anvendes til udførelse af lægemiddelovervågningsaktiviteter, og forhindre, at de samme oplysninger indkodes flere gange. Det bør også give mulighed for en nemmere informationsudveksling mellem de regulatoriske myndigheder på internationalt plan.

(13) For at forenkle indberetningen af formodede bivirkninger bør indehaveren af en markedsføringstilladelse og medlemsstaterne kun indberette disse bivirkninger til Eudravigilance-databasen. Eudravigilance-databasen bør indrettes således, at rapporter om formodede bivirkninger fra indehavere af markedsføringstilladelser straks videresendes til de medlemsstater, på hvis område den formodede bivirkning er indtruffet. Det er derfor nødvendigt at fastlægge et fælles elektronisk format for markedsføringstilladelsesindehavernes og medlemsstaternes overførsel af rapporter om formodede bivirkninger til Eudravigilance-databasen.

(14) Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger er vigtige redskaber i overvågningen af, hvordan et lægemiddels sikkerhedsprofil udvikler sig efter markedsføringen i Unionen, herunder en integreret (re)vurdering af forholdet mellem risici og fordele. For at gøre det nemmere at behandle og evaluere indberetningerne bør der fastlægges fælles krav til format og indhold.

(15) Der kræves risikostyringsplaner for alle nye ansøgninger om markedsføringstilladelser. De indeholder en detaljeret beskrivelse af det risikostyringssystem, som indehaveren af markedsføringstilladelsen anvender. For at lette udarbejdelsen af risikostyringsplaner og de kompetente myndigheders evaluering heraf bør der fastlægges fælles krav til format og indhold.

(16) Hvis de kompetente myndigheder har bekymringer med hensyn til et lægemiddels sikkerhed, bør de kunne pålægge indehaverne af markedsføringstilladelser en forpligtelse til at gennemføre undersøgelser efter tilladelse til markedsføring. Indehaveren af en markedsføringstilladelse bør fremlægge et udkast til en protokol, inden disse undersøgelser gennemføres. Endvidere bør indehaveren af en markedsføringstilladelse på det relevante stadium fremlægge et sammendrag af undersøgelsen og den endelige undersøgelsesrapport. Protokollen, sammendraget og den endelige undersøgelsesrapport bør følge et fælles format for at gøre det nemmere for Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning eller de kompetente myndigheder, hvis det drejer sig om undersøgelser, der kun gennemføres i én medlemsstat, som kræver undersøgelsen gennemført i overensstemmelse med artikel 22a i direktiv 2001/83/EF, at godkende og kontrollere undersøgelserne.

(17) Anvendelsen af denne forordning bør ikke berøre Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 95/46/EF af 24. oktober 1995 om beskyttelse af fysiske personer i forbindelse med behandling af personoplysninger og om fri udveksling af sådanne oplysninger [1] og Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 45/2001 af 18. december 2000 om beskyttelse af fysiske personer i forbindelse med behandling af personoplysninger i fællesskabsinstitutionerne og -organerne og om fri udveksling af sådanne oplysninger [2]. Den grundlæggende ret til beskyttelse af personoplysninger bør sikres fuldt og effektivt i alle lægemiddelovervågningsaktiviteter. Målsætningen om beskyttelse af folkesundheden tjener væsentlige samfundsinteresser og behandlingen af personoplysninger bør som følge heraf forsvares, såfremt identificerbare personoplysninger kun behandles, når det er nødvendigt, og kun når de involverede parter vurderer denne nødvendighed på hvert trin i lægemiddelovervågningsprocessen. De nationale kompetente myndigheder og indehaverne af markedsføringstilladelser kan gøre brug af pseudonymisering, hvis det er relevant, og erstatte identificerbare personoplysninger med pseudonymer.

(18) Foranstaltningerne i denne forordning er i overensstemmelse med udtalelse fra Det Stående Udvalg for Humanmedicinske Lægemidler —

[1] EFT L 281 af 23.11.1995, s. 31.
[2] EFT L 8 af 12.1.2001, s. 1.

VEDTAGET DENNE FORORDNING:

*KAPITEL I*

***Master filen for lægemiddelovervågningssystemet***

*Artikel 1*

**Strukturen for master filen for lægemiddelovervågningssystemet**

1. Oplysningerne i master filen for lægemiddelovervågningssystemet skal være nøjagtige og afspejle det gældende lægemiddelovervågningssystem.

2. Indehaveren af en markedsføringstilladelse kan om nødvendigt anvende særskilte lægemiddelovervågningssystemer for forskellige kategorier af lægemidler. Hvert enkelt system beskrives i en særskilt master fil for lægemiddelovervågningssystemet.

Alle lægemidler, som indehaveren af markedsføringstilladelsen har opnået en markedsføringstilladelse for i overensstemmelse med direktiv 2001/83/EF eller forordning (EF) nr. 726/2004, er omfattet af en master fil for lægemiddelovervågningssystemet.

*Artikel 2*

**Indholdet i master filen for lægemiddelovervågningssystemet**

Master filen for lægemiddelovervågningssystemet indeholder mindst følgende elementer:

1) Følgende oplysninger om den sagkyndige person, som er ansvarlig for lægemiddelovervågning:

   a) en beskrivelse af ansvarsområderne, der viser, at den sagkyndige person har tilstrækkelig myndighed i forhold til lægemiddelovervågningssystemet til at fremme, opretholde og forbedre overholdelsen af krav i forbindelse med lægemiddelovervågningsopgaver og -ansvarsområder

   b) et kortfattet cv for den sagkyndige person, herunder bevis for registrering i Eudravigilance-databasen

   c) den sagkyndige persons kontaktoplysninger

   d) nærmere oplysninger om rutiner i tilfælde af den sagkyndige persons fravær

   e) ansvarsområder for kontaktpersonen for lægemiddelovervågningsspørgsmål, hvis en sådan er udnævnt på nationalt plan i overensstemmelse med artikel 104, stk. 4, i direktiv 2001/83/EF, herunder kontaktoplysninger.

2) En beskrivelse af markedsføringstilladelsesindehaverens organisationsstruktur, herunder en liste over de(t) sted(er), hvor følgende lægemiddelovervågningsaktiviteter udføres: indsamling af individuelle bivirkningsindberetninger, evaluering, registrering af sager i sikkerhedsdatabasen, udarbejdelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger, signalpåvisning og –analyse, forvaltning af risikostyringsplanen, forvaltning af undersøgelser før og efter tilladelse til markedsføring og forvaltning af sikkerhedsændringer af betingelserne i en markedsføringstilladelse.

3) En beskrivelse af placeringen og funktionaliteten af samt det operationelle ansvar for edb-systemer og databaser, der bruges til at modtage, samle, registrere og indberette sikkerhedsoplysninger, og en vurdering af deres formålsegnethed.

4) En beskrivelse af datahåndtering og -registrering og af processen, der anvendes i forbindelse med hver af følgende lægemiddelovervågningsaktiviteter:

   a) den løbende overvågning af forholdet mellem fordele og risici ved lægemidlet/lægemidlerne, resultaterne af denne overvågning og beslutningsprocessen for vedtagelsen af passende foranstaltninger

   b) driften af risikostyringssystemet/systemerne og af overvågningen af resultatet af risikominimeringsforanstaltninger

   c) indsamling, vurdering og indberetning af individuelle bivirkningsindberetninger

   d) udarbejdelse og fremlæggelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsrapporter

   e) procedurer for formidling af bekymringer vedrørende sikkerheden og sikkerhedsændringer af produktresuméet og indlægssedlen til sundhedspersoner og offentligheden.

5) En beskrivelse af kvalitetsstyringssystemet for udførelse af lægemiddelovervågningsaktiviteter, herunder alle følgende elementer:

   a) en beskrivelse af forvaltningen af menneskelige ressourcer, jf. artikel 10, der indeholder følgende elementer: en beskrivelse af organisationsstrukturen for udførelsen af lægemiddelovervågningsaktiviteter med angivelse af, hvor dokumentation for personalets kvalifikationer opbevares, en kortfattet beskrivelse af uddannelseskonceptet, herunder angivelse af, hvor uddannelsesmapperne opbevares, og retningslinjer for kritiske processer

   b) en beskrivelse af dokumentstyringssystemet, jf. artikel 12, herunder opbevaringsstedet for de dokumenter, der anvendes til lægemiddelovervågningsaktiviteter

   c) en beskrivelse af systemet for overvågning af lægemiddelovervågningssystemets resultater og for overholdelse bestemmelserne i artikel 11.

6) Hvis det er relevant, en beskrivelse af de aktiviteter og/eller tjenester, som indehaveren af markedsføringstilladelsen har udliciteret i overensstemmelse med artikel 6, stk. 1.

*Artikel 3*

**Indholdet af bilaget til master filen for lægemiddelovervågningssystemet**

Master filen for lægemiddelovervågningssystemet skal være forsynet med et bilag, som indeholder følgende dokumenter:

1) En liste over de lægemidler, som er omfattet af master filen for lægemiddelovervågningssystemet, herunder lægemidlet navn, det eller de virksomme stoffers internationale fællesnavn (INN) og den eller de medlemsstater, hvor tilladelsen er gyldig.

2) En skriftlig redegørelse for forholdsregler og procedurer med henblik på opfyldelse af artikel 11, stk. 1.

3) Den liste over aftaler om udlicitering, der er nævnt i artikel 6, stk. 2.

4) En liste over de opgaver, som den sagkyndige person, som er ansvarlig for lægemiddelovervågning, har delegeret.

5) En liste over alle planlagte og afsluttede auditter.

6) Hvis det er relevant, en liste over resultatindikatorer, jf. artikel 9.

7) Hvis det er relevant, en liste over andre master filer for lægemiddelovervågningssystemet, som indehaves af samme markedsføringstilladelsesindehaver.

8) En logbog, der indeholder de oplysninger, der er nævnt i artikel 5, stk. 4.

*Artikel 4*

**Vedligeholdelse**

1. Indehaveren af markedsføringstilladelsen ajourfører master filen for lægemiddelovervågningssystemet og reviderer den om nødvendigt for at tage hensyn til de opnåede erfaringer, de tekniske og videnskabelige fremskridt og ændringerne af direktiv 2001/83/EF og forordning (EF) nr. 726/2004.

2. Master filen for lægemiddelovervågningssystemet og bilaget hertil versionskontrolleres, og det angives, hvilken dato den sidst blev ajourført af indehaveren af markedsføringstilladelsen.

3. Alle afvigelser fra procedurerne for lægemiddelovervågning, deres virkning og håndtering dokumenteres i master filen for lægemiddelovervågningssystemet, indtil de er afhjulpet.

4. Indehaveren af markedsføringstilladelsen underretter straks agenturet om alle ændringer af placeringen af master filen for lægemiddelovervågningssystemet eller ændringer af navn og kontaktoplysninger for den sagkyndige person, som er ansvarlig for lægemiddelovervågning, jf. dog bestemmelserne i Kommissionens forordning (EF) nr. 1234/2008 af 24. november 2008 om behandling af ændringer af betingelserne i markedsføringstilladelser for humanmedicinske lægemidler og veterinærlægemidler [1]. Agenturet ajourfører Eudravigilance-databasen, jf. artikel 24, stk. 1, i forordning (EF) nr. 726/2004, og om nødvendigt den europæiske webportal om lægemidler, jf. artikel 26, stk. 1, i forordning (EF) nr. 726/2004, i overensstemmelse hermed.

*Artikel 5*

**Formkrav til dokumenterne i master filen for lægemiddelovervågningssystemet**

1. Dokumenterne i master filen for lægemiddelovervågningssystemet skal være fuldstændige og læselige. Hvis det er hensigtsmæssigt, kan oplysningerne gives i form af skemaer eller flowdiagrammer. Alle dokumenter indekseres og arkiveres, således at de nemt og fejlfrit kan hentes i hele opbevaringsperioden.

2. Oplysningerne og dokumenterne i master filen for lægemiddelovervågningssystemet kan fremlægges i moduler i overensstemmelse med det system, der er beskrevet i retningslinjerne for god lægemiddelovervågningspraksis.

3. Master filen for lægemiddelovervågningssystemet kan lagres elektronisk, hvis det medie, der anvendes til lagringen, vedbliver med at være læseligt over tid, og en klart opstillet trykt kopi kan stilles til rådighed med henblik på audit og inspektion.

4. Indehaveren af markedsføringstilladelsen indfører i logbogen, jf. artikel 3, nr. 8), enhver ændring af indholdet i master filen for lægemiddelovervågningssystemet, der er foretaget de sidste fem år, undtagen de oplysninger, der er nævnt i artikel 2, nr. 1), litra b)-e), og i artikel 3. Indehaveren af markedsføringstilladelsen anfører i logbogen datoen, den ansvarlige for ændringen, og, hvis det er relevant, årsagen til ændringen i logbogen.

*Artikel 6*

**Udlicitering**

1. Indehaveren af markedsføringstilladelsen kan udlicitere bestemte aktiviteter, der er omfattet af lægemiddelovervågningssystemet, til tredjeparter. Det fulde ansvar for, at master filen for lægemiddelovervågningssystemet er fuldstændig og korrekt, ligger dog fortsat hos indehaveren af markedsføringstilladelsen.

2. Indehaveren af markedsføringstilladelsen udarbejder en liste over de aftaler om udlicitering, der er indgået mellem denne og de tredjeparter, der er omhandlet i stk. 1, med angivelse af det eller de berørte lægemidler og det eller de berørte områder.

*Artikel 7*

**Tilgængelighed af og opbevaringssted for master filen for lægemiddelovervågningssystemet**

1. Master filen for lægemiddelovervågningssystemet opbevares på det sted i Unionen, hvor markedsføringstilladelsesindehaverens primære lægemiddelovervågningsaktiviteter udføres,

[1] EUT L 334 af 24.11.2008, s. 7.

eller på det sted i Unionen, hvor den sagkyndige person, der er ansvarlig for lægemiddelovervågning, opererer.

2. Indehaveren af markedsføringstilladelsen sikrer, at den sagkyndige person, som er ansvarlig for lægemiddelovervågning, har permanent adgang til master filen for lægemiddelovervågningen.

3. Master filen for lægemiddelovervågningssystemet skal være permanent og umiddelbar tilgængelig med henblik på inspektion på det sted, hvor den opbevares.

Hvis master filen for lægemiddelovervågningssystemet opbevares elektronisk i overensstemmelse med artikel 5, stk. 3, er det ved anvendelsen af denne artikel tilstrækkeligt, at de data, der lagres i elektronisk form, er direkte tilgængelige på det sted, hvor master filen for lægemiddelovervågningssystemet opbevares.

4. Ved anvendelsen af artikel 23, stk. 4, i direktiv 2001/83/EF kan den nationale kompetente myndighed begrænse sin anmodning til særlige dele eller moduler i master filen for lægemiddelovervågningen, og indehaveren af markedsføringstilladelsen afholder udgifterne i forbindelse med forelæggelsen af en kopi af master filen for lægemiddelovervågningssystemet.

5. Den nationale kompetente myndighed og agenturet kan anmode indehaveren af markedsføringstilladelsen om at forelægge en kopi af logbogen, jf. artikel 3, nr. 8), med regelmæssige mellemrum.

*KAPITEL II*

## *Minimumskrav til kvalitetsstyringssystemet for udførelsen af lægemiddelovervågningsaktiviteter*

Afdeling 1

### Generelle bestemmelser

*Artikel 8*

**Kvalitetsstyringssystem**

1. Indehaverne af markedsføringstilladelser, de nationale kompetente myndigheder og agenturet opretter og anvender et passende og effektivt kvalitetsstyringssystem for udførelsen af deres lægemiddelovervågningsaktiviteter.

2. Kvalitetsstyringssystemet omfatter organisationsstruktur, ansvar, procedurer, processer og ressourcer, passende ressourceforvaltning, compliance management og dokumentstyring.

3. Kvalitetsstyringssystemet bygger på alle nedennævnte aktiviteter:

a) Kvalitetsplanlægning: etablering af strukturer og planlægning af integrerede og konsistente processer.

b) Kvalitetsoverholdelse: udførelse af opgaver og ansvar i overensstemmelse med kvalitetskravene.

c) Kvalitetskontrol og -sikring: overvågning og evaluering af, hvor effektivt strukturerne og processerne er etableret, og hvor effektivt processerne gennemføres.

d) Kvalitetsforbedringer: korrigering og forbedring af strukturerne og processerne om nødvendigt.

4. Alle de forhold, krav og bestemmelser, der er vedtaget for kvalitetsstyringssystemet, dokumenteres systematisk og overskueligt i form af en skriftlig redegørelse for forholdsregler og procedurer, såsom kvalitetsplaner, -manualer og -registre.

5. Alle personer, der deltager i procedurerne og processerne i de kvalitetsstyringssystemer, som de nationale kompetente myndigheder og agenturet har indført med henblik på udførelsen af lægemiddelovervågningsaktiviteter, er ansvarlige for, at disse kvalitetsstyringssystemer fungerer effektivt, og de skal have en systematisk tilgang til kvalitet og til gennemførelse og vedligeholdelse af kvalitetsstyringssystemet.

*Artikel 9*

**Resultatindikatorer**

1. Indehaveren af markedsføringstilladelsen, de nationale kompetente myndigheder og agenturet kan anvende resultatindikatorer til løbende at overvåge, at lægemiddelovervågningsaktiviteterne fungerer godt.

2. Agenturet kan offentliggøre en liste over resultatindikatorer på grundlag af en anbefaling fra Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning.

Afdeling 2

### Minimumskrav til kvalitetsstyringssystemet for markedsføringstilladelsesindehavernes udførelse af lægemiddelovervågningsaktiviteter

*Artikel 10*

**Forvaltning af menneskelige ressourcer**

1. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal til udførelsen af lægemiddelovervågningsaktiviteter råde over et tilstrækkeligt antal kompetente medarbejdere med passende kvalifikationer og uddannelse.

Med henblik på første afsnit sikrer indehaveren af markedsføringstilladelsen, at den sagkyndige person, som er ansvarlig for lægemiddelovervågning, har tilegnet sig passende teoretisk og praktisk viden til udførelsen af lægemiddelovervågningsaktiviteterne. Hvis den sagkyndige person ikke har fuldført den medicinske grunduddannelse i overensstemmelse med artikel 24 i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2005/36/EF af 7. september 2005 om anerkendelse af erhvervsmæssige kvalifikationer [1], sikrer indehaveren af markedsføringstilladelsen, at den sagkyndige person, som er ansvarlig for lægemiddelovervågning, bistås af en lægeuddannet person. Denne bistand skal være behørigt dokumenteret.

2. Ansvarsområdet for ledelsen og det ledende personale, herunder den sagkyndige person, som er ansvarlig for lægemiddelovervågning, skal være fastlagt i jobbeskrivelser. De hierarkiske forhold skal være beskrevet i en organisationsplan.

[1] EUT L 255 af 30.9.2005, s. 22.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen sikrer, at den sagkyndige person, som er ansvarlig for lægemiddelovervågning, har tilstrækkelig myndighed til at øve indflydelse på markedsføringstilladelsesindehaverens kvalitetsstyringssystem og lægemiddelovervågningsaktiviteter.

3. Alt personale, der beskæftiger sig med udførelsen af lægemiddelovervågningsaktiviteter, skal gennemgå de grundkurser og videreuddannelseskurser, som er relevante for deres funktion og ansvarsområde. Indehaveren af markedsføringstilladelsen opbevarer uddannelsesplaner og -registre til dokumentation, vedligeholdelse og udvikling af personalets kompetencer og stiller materialet til rådighed med henblik på audit eller inspektion.

4. Indehaveren af markedsføringstilladelsen giver passende instruktioner om de processer, der skal anvendes i hastetilfælde, herunder driftskontinuitet.

*Artikel 11*

**Krav til kvalitetsstyringssystemet**

1. Kvalitetsstyringssystemet omfatter procedurer og processer til sikring af:

a) at indehaveren af markedsføringstilladelsen løbende overvåger lægemiddelovervågningsdata, undersøger mulighederne for risikominimering og -forebyggelse og træffer passende foranstaltninger

b) at indehaveren af markedsføringstilladelsen foretager en videnskabelig evaluering af alle oplysninger om risiciene ved lægemidler, jf. artikel 101, stk. 1, andet afsnit, i direktiv 2001/83/EF

c) at der indsendes nøjagtige og kontrollerbare data om alvorlige og ikke-alvorlige bivirkninger til Eudravigilance-databasen inden for de frister, der er fastsat i artikel 107, stk. 3, første og andet afsnit, i direktiv 2001/83/EF

d) kvaliteten, integriteten og fuldstændigheden af de indsendte oplysninger om risiciene ved lægemidler, herunder processer til forhindring af, at samme information indsendes flere gange, og til validering af signaler i overensstemmelse med artikel 21, stk. 2

e) at indehaveren af markedsføringstilladelsen kommunikerer effektivt med de nationale kompetente myndigheder og agenturet, herunder om nye eller ændrede risici, master filen for lægemiddelovervågningssystemet, risikostyringssystemer, risikominimeringsforanstaltninger, periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger, korrigerende og forebyggende foranstaltninger og undersøgelser efter tilladelse til markedsføring

f) at indehaveren af markedsføringstilladelsen ajourfører produktinformationen i lyset af den videnskabelige viden, herunder vurderinger og anbefalinger offentliggjort på den europæiske webportal om lægemidler, og på grundlag af markedsføringstilladelsesindehaverens løbende overvågning af oplysninger, der offentliggøres på den europæiske webportal om lægemidler

g) at indehaveren af markedsføringstilladelsen sørger for passende formidling af relevante sikkerhedsoplysninger til sundhedspersoner og patienter.

2. En indehaver af en markedsføringstilladelse, der har udliciteret nogle af sine lægemiddelovervågningsopgaver, er ansvarlig for at sikre, at der anvendes et effektivt kvalitetsstyringssystem i forbindelse med disse opgaver.

*Artikel 12*

**Dokumentstyring og opbevaring af data**

1. Indehaverne af markedsføringstilladelser registrerer alle oplysninger om lægemiddelovervågning og sikrer, at de behandles og lagres på en måde, der muliggør korrekt indberetning, fortolkning og efterprøvning af oplysningerne.

Indehaverne af markedsføringstilladelser indfører et dokumentstyringssystem for alle dokumenter, som anvendes til lægemiddelovervågningsaktiviteter, der sikrer, at disse dokumenter kan hentes, samt at det kan spores, hvilke foranstaltninger der er truffet for at undersøge bekymringer vedrørende sikkerheden, hvilke tidsrammer der er fastsat for disse undersøgelser, og hvilke beslutninger vedrørende bekymringer om sikkerheden der er truffet, herunder datoen for disse beslutninger og beslutningsprocessen.

Indehaverne af markedsføringstilladelser etablerer mekanismer, der muliggør sporing og opfølgning af bivirkningsrapporter.

2. Indehaverne af markedsføringstilladelser sørger for, at de elementer, der er omhandlet i artikel 2, opbevares i mindst fem år efter, at systemet som beskrevet i master filen for lægemiddelovervågningssystemet formelt er bragt til ophør af indehaveren af markedsføringstilladelsen.

Lægemiddelovervågningsdata og -dokumenter vedrørende individuelle godkendte lægemidler opbevares, så længe lægemidlet er godkendt og i mindst 10 år efter, at markedsføringstilladelsen er udløbet. Dokumenterne skal dog opbevares i en længere periode, hvis EU-lovgivningen eller national lovgivning kræver det.

*Artikel 13*

**Audit**

1. Der foretages med regelmæssige mellemrum risikobaserede auditter af kvalitetsstyringssystemet for at sikre, at kvalitetsstyringssystemet opfylder de krav, der er fastsat i artikel 8, 10, 11 og 12, og for at fastslå dets effektivitet. Disse auditter gennemføres af personer, der ikke er direkte inddraget i eller ansvarlige for de auditerede forhold eller processer.

2. Der træffes om nødvendigt korrigerende foranstaltninger, herunder en opfølgende audit af konstaterede mangler. Der udarbejdes en rapport om audittens resultater for hver audit og opfølgende audit. Auditrapporterne sendes til de ansvarlige ledere for de auditerede forhold. Datoerne for og resultaterne af auditter og opfølgende auditter dokumenteres i overensstemmelse med artikel 104, stk. 2, andet afsnit, i direktiv 2001/83/EF.

Afdeling 3

**Minimumskrav til kvalitetsstyringssystemet for de nationale kompetente myndigheders og agenturets udførelse af lægemiddelovervågningsaktiviteter**

*Artikel 14*

**Forvaltning af menneskelige ressourcer**

1. De nationale kompetente myndigheder og agenturet skal til udførelse af lægemiddelovervågningsaktiviteterne råde over et tilstrækkeligt antal kompetente medarbejdere med passende kvalifikationer og uddannelse.

Organisationsstrukturerne og fordelingen af opgaver og ansvarsområder skal være klare og, i det omfang det er nødvendigt, tilgængelige. Der skal oprettes kontaktpunkter.

2. Alt personale, der beskæftiger sig med udførelsen af lægemiddelovervågningsaktiviteter, skal gennemgå grundkurser og videreuddannelseskurser. De nationale kompetente myndigheder og agenturet opbevarer uddannelsesplaner og –registre til dokumentation, vedligeholdelse og udvikling af personalets kompetencer og stiller materialet til rådighed for audit.

3. De nationale kompetente myndigheder og agenturet giver deres personale passende instruktioner om de processer, der skal anvendes i hastetilfælde, herunder driftskontinuitet.

*Artikel 15*

**Krav til kvalitetsstyringssystemet**

1. De nationale kompetente myndigheder og agenturet fastlægger særlige procedurer og processer for opfyldelse af alle følgende formål:

a) sikre, at der foretages en evaluering af kvaliteten, herunder fuldstændigheden, af de lægemiddelovervågningsdata, der fremlægges

b) sikre, at lægemiddelovervågningsdata vurderes og behandles inden for de frister, der er fastsat i direktiv 2001/83/EF og i forordning (EF) nr. 726/2004

c) garantere uafhængighed ved udførelsen af lægemiddelovervågningsaktiviteter

d) sikre effektiv kommunikation mellem de nationale kompetente myndigheder og mellem de nationale kompetente myndigheder og agenturet såvel som med patienter, sundhedspersoner, indehavere af markedsføringstilladelser og offentligheden

e) sikre, at de nationale kompetente myndigheder og agenturet underretter hinanden og Kommissionen om, at de agter at offentliggøre sikkerhedsmeddelelser vedrørende et lægemiddel, der er godkendt i flere medlemsstater, eller et virksomt stof, der er indeholdt i et sådant lægemiddel, i overensstemmelse med artikel 106a i direktiv 2001/83/EF

f) gennemførelse af inspektionsbesøg, også før udstedelse af markedsføringstilladelse.

2. Ud over de procedurer, der er nævnt i stk. 1, etablerer de nationale kompetente myndigheder procedurer for indsamling og registrering af alle formodede bivirkninger, som konstateres på deres område.

3. Agenturet etablerer procedurer for overvågning af medicinsk litteratur i overensstemmelse med artikel 27 i forordning (EF) nr. 726/2004.

*Artikel 16*

**Dokumentstyring og opbevaring af data**

1. De nationale kompetente myndigheder og agenturet registrerer alle oplysninger om lægemiddelovervågning og sikrer, at de behandles og lagres på en måde, der muliggør korrekt indberetning, fortolkning og efterprøvning af oplysningerne.

De indfører et dokumentstyringssystem for alle dokumenter, der anvendes til lægemiddelovervågningsaktiviteter, som sikrer, at disse dokumenter kan hentes, samt at det kan spores, hvilke foranstaltninger der er truffet for at undersøge bekymringer vedrørende sikkerheden, hvilke tidsrammer der er fastsat for disse undersøgelser, og hvilke beslutninger vedrørende sikkerhedsbekymringer der er truffet, herunder datoen for disse beslutninger og beslutningsprocessen.

2. De nationale kompetente myndigheder og agenturet sørger for, at vigtige dokumenter, som beskriver deres lægemiddelovervågningssystem, opbevares i mindst fem år efter, at systemet er formelt er bragt til ophør.

Lægemiddelovervågningsdata og -dokumenter vedrørende individuelle godkendte lægemidler opbevares, så længe lægemidlet er godkendt og i mindst 10 år efter, at markedsføringstilladelsen er udløbet. Dokumenterne skal dog opbevares i en længere periode, hvis EU-lovgivningen eller national lovgivning kræver det.

*Artikel 17*

**Audit**

1. Med regelmæssige mellemrum foretages der i overensstemmelse med en fælles metodologi risikobaserede auditter af kvalitetsstyringssystemet for at sikre, at kvalitetsstyringssystemet opfylder kravene i artikel 8, 14, 15 og 16, og for at sikre dets effektivitet.

2. Der træffes om nødvendigt korrigerende foranstaltninger, herunder en opfølgende audit af mangler. Auditrapporten sendes til de ansvarlige ledere for de auditerede forhold. Datoerne for og resultaterne af auditter og opfølgende auditter dokumenteres.

*KAPITEL III*

***Minimumskrav til overvågning af data i Eudravigilance-databasen***

*Artikel 18*

**Generelle krav**

1. Agenturet og de nationale kompetente myndigheder samarbejder om overvågningen af de data, der er tilgængelige i Eudravigilance-databasen.

2. Indehaverne af markedsføringstilladelser overvåger de data, der er tilgængelige i Eudravigilance-databasen i det omfang, de har adgang til databasen.

3. Indehaverne af markedsføringstilladelser, de nationale kompetente myndigheder og agenturet sikrer den løbende overvågning af Eudravigilance-databasen, og at hyppigheden af denne overvågning afpasses efter de identificerede risici, de potentielle risici og behovet for yderligere oplysninger.

4. Hver enkelt medlemsstats kompetente myndighed er ansvarlig for overvågningen af data med oprindelse i den pågældende medlemsstat.

*Artikel 19*

**Identificering af ændrede risici og nye risici**

1. Identificering af nye eller ændrede risici baseres på påvisning og analyse af signaler vedrørende et lægemiddel eller et virksomt stof.

Ved anvendelsen af dette kapitel forstås ved »signal« oplysninger fra en eller flere kilder, herunder observationer og forsøg, som tyder på en ny potentielt kausal sammenhæng eller et nyt aspekt af en kendt sammenhæng mellem et indgreb og en hændelse eller en række relaterede hændelser, enten uønskede eller gavnlige, som anses for at være tilstrækkeligt sandsynlige til at begrunde en kontrolforanstaltning.

Med henblik på overvågning af data i Eudravigilance-databasen tages kun signaler i forbindelse med en bivirkning i betragtning.

2. Påvisningen af et signal bygger på en tværfaglig tilgang. Signalpåvisning i Eudravigilance-databasen suppleres om nødvendigt af statistisk analyse. Agenturet kan efter høring af Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning offentliggøre en liste over medicinske hændelser, som skal tages i betragtning ved påvisning af et signal.

*Artikel 20*

**Metode til bestemmelse af et signals beviskraft**

1. De nationale kompetente myndigheder, indehaverne af markedsføringstilladelser og agenturet fastslår et signals beviskraft ved at anvende en anerkendt metode, der tager hensyn til den kliniske relevans, sammenhængens kvantitative styrke, dataenes konsistens, forholdet mellem eksponering og reaktion, den biologiske sandsynlighed, forsøgsresultater, mulige analogier og dataenes art og kvalitet.

2. Der kan tages hensyn til forskellige typer faktorer ved prioriteringen af signaler, navnlig om sammenhængen er ny eller lægemidlet er nyt, faktorer vedrørende sammenhængens styrke, faktorer vedrørende den pågældende reaktions alvor og faktorer vedrørende dokumentationen af indberetninger til Eudravigilance-databasen.

3. Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning evaluerer regelmæssigt de(n) anvendte metode(r) og offentliggør anbefalinger om nødvendigt.

*Artikel 21*

**Signalforvaltningsproces**

1. Signalforvaltningsprocessen omfatter følgende aktiviteter: signalpåvisning, signalvalidering, signalbekræftelse, signalanalyse og -prioritering, signalvurdering og anbefalinger til foranstaltninger.

Ved anvendelsen af denne artikel forstås ved »signalvalidering« processen til vurdering af de data, der understøtter det påviste signal, for at kontrollere, at den tilgængelige dokumentation indeholder tilstrækkelige beviser for en ny potentielt kausal sammenhæng eller et nyt aspekt af en kendt sammenhæng og derfor retfærdiggør en yderligere analyse af signalet.

2. Hvis en indehaver af en markedsføringstilladelse påviser et nyt signal ved overvågningen af Eudravigilance-databasen, validerer denne signalet og underretter straks agenturet og de nationale kompetente myndigheder.

3. Hvis det vurderes, at et valideret signal kræver yderligere analyse, skal det bekræftes hurtigst muligt og senest 30 dage efter dets modtagelse på følgende måde:

a) Hvis signalet vedrører et lægemiddel, der er godkendt i henhold til direktiv 2001/83/EF, bekræftes det af den kompetente myndighed i en medlemsstat, hvor lægemidlet markedsføres, eller af den kompetente myndighed i enhver ledende medlemsstat eller medledende medlemsstat, som er udpeget i overensstemmelse med artikel 22, stk. 1.

b) Hvis signalet vedrører et lægemiddel, der er godkendt i overensstemmelse med forordning (EF) nr. 726/2004, bekræftes det af agenturet i samarbejde med medlemsstaterne.

De nationale kompetente myndigheder og agenturet kan ved analysen af det validerede signal tage hensyn til anden tilgængelig information om lægemidlet.

Hvis signalets validitet ikke bekræftes, skal der rettes særlig opmærksomhed mod ikke-bekræftede signaler vedrørende et lægemiddel, hvis disse signaler efterfølges af nye signaler vedrørende det samme lægemiddel.

4. De nationale kompetente myndigheder og agenturet validerer og bekræfter alle signaler, som de har påvist i forbindelse med deres løbende overvågning af Eudravigilance-databasen, jf. dog stk. 2 og 3.

5. Alle bekræftede signaler indføres i det sporingssystem, som agenturet forvalter, og sendes til Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning med henblik på indledende analyse og prioritering i overensstemmelse med artikel 107h, stk. 2, i direktiv 2001/83/EF og artikel 28a, stk. 2, i forordning (EF) nr. 726/2004.

6. Agenturet underretter straks den eller de berørte indehavere af markedsføringstilladelsen om de konklusioner, som Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning er nået frem til med hensyn til vurderingen af alle bekræftede signaler.

*Artikel 22*

**Arbejdsdeling i forbindelse med signalforvaltning**

1. For lægemidler, der er godkendt i overensstemmelse med direktiv 2001/83/EF i mere end en medlemsstat, og for virksomme stoffer, der indgår i flere lægemidler, hvor mindst en markedsføringstilladelse er udstedt i overensstemmelse med direktiv 2001/83/EF, kan medlemsstaterne beslutte i koordinationsgruppen, jf. artikel 27 i direktiv 2001/83/EF, at udpege en ledende medlemsstat og eventuelt en medledende medlemsstat. Alle sådanne udpegelser tages op til revision mindst hver fjerde år.

Den ledende medlemsstat overvåger Eudravigilance-databasen og validerer og bekræfter signaler i overensstemmelse med artikel 21, stk. 3 og 4, på vegne af de øvrige medlemsstater. Den medlemsstat, der udpeges som medledende medlemsstat, bistår den ledende medlemsstat med udførelsen af dens opgaver.

2. Ved udpegelsen af en ledende medlemsstat og i givet fald en medledende medlemsstat kan koordinationsgruppen tage hensyn til, om en medlemsstat fungerer som referencemedlemsstat i overensstemmelse med artikel 28, stk. 1, i direktiv 2001/83/EF eller som rapportør for vurderingen af de periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger i overensstemmelse med artikel 107e i samme direktiv.

3. Agenturet offentliggør på den europæiske webportal om lægemidler en liste over de virksomme stoffer, som er omfattet af arbejdsdeling i overensstemmelse med denne artikel, og hvilken ledende medlemsstat og medledende medlemsstat der er udpeget til at overvåge disse stoffer i Eudravigilance-databasen.

4. Alle medlemsstater vedbliver med at være ansvarlige for overvågningen af data i Eudravigilance-databasen i overensstemmelse med artikel 107h, stk. 1, litra c), og artikel 107h, stk. 3, i direktiv 2001/83/EF, jf. dog stk. 1.

5. For lægemidler, der er godkendt i overensstemmelse med forordning (EF) nr. 726/2004, bistås agenturet ved overvågningen af data i Eudravigilance-databasen af rapportøren, der er udpeget af Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning i overensstemmelse med artikel 62, stk. 1, i forordning (EF) nr. 726/2004.

*Artikel 23*

**Støtte til signalpåvisning**

Agenturet støtter overvågningen af Eudravigilance-databasen ved at give de nationale kompetente myndigheder adgang til følgende oplysninger:

a) Dataoutput og statistiske rapporter, der gør det muligt at gennemgå alle bivirkninger, der indberettes til Eudravigilance-databasen i forbindelse med et virksomt stof eller et lægemiddel.

b) Brugertilpassede forespørgsler til støtte for evalueringen af individuelle bivirkningsindberetninger og en række af sager om bivirkningsindberetninger.

c) Brugertilpasset gruppering og stratificering af data, der gør det muligt at identificere patientgrupper med højere risiko for forekomst af bivirkninger eller med risiko for en alvorligere bivirkning.

d) Statistiske metoder til signalpåvisning.

Agenturet sikrer også passende støtte til markedsføringstilladelsesindehavernes overvågning af Eudravigilance-databasen.

*Artikel 24*

**Auditspor for signalpåvisning**

1. De nationale kompetente myndigheder og agenturet opbevarer et auditspor for deres signalpåvisningsaktiviteter i Eudravigilance-databasen og for de relevante forespørgsler og resultaterne heraf.

2. Auditsporet skal gøre det muligt at spore, hvordan signaler er blevet påvist, og hvordan validerede og bekræftede signaler er blevet vurderet.

*KAPITEL IV*

***Anvendelse af terminologi, formater og standarder***

*Artikel 25*

**Anvendelse af internationalt anerkendt terminologi**

1. For så vidt angår klassificering, genfinding, præsentation, evaluering og vurdering af forholdet mellem fordele og risici, elektronisk udveksling og formidling af oplysninger om lægemiddelovervågning og lægemidler anvender medlemsstaterne, indehaverne af markedsføringstilladelser og agenturet følgende terminologi:

a) Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) udarbejdet af International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH), tværfagligt tema M1.

b) De lister over standardtermer, som er offentliggjort af Den Europæiske Farmakopékommission.

c) Terminologien i EN ISO 11615:2012 Sundhedsinformatik — Identifikation af lægemidler — Dataelementer og strukturer for unik identifikation og udveksling af reguleret lægemiddelinformation (ISO/FDIS 11615:2012).

d) Terminologien i EN ISO 11616:2012 Sundhedsinformatik — Identifikation af lægemidler — Dataelementer og strukturer for unik identifikation og udveksling af reguleret farmaceutisk produktinformation (ISO/FDIS 11616:2012).

e) Terminologien i EN ISO 11238:2012 Sundhedsinformatik — Identifikation af lægemidler — Dataelementer og strukturer for unik identifikation og udveksling af reguleret information om indholdsstoffer (ISO/FDIS 11238:2012).

f) Terminologien i EN ISO 11239:2012 Sundhedsinformatik — Identifikation af lægemidler — Dataelementer og strukturer for unik identifikation og udveksling af reguleret information om farmaceutiske doseringsformer, præsentationsenheder og administrationsveje (ISO/FDIS 11239:2012).

g) Terminologien i EN ISO 11240:2012 Sundhedsinformatik — Identifikation af lægemidler — Dataelementer og strukturer for unik identifikation og udveksling af måleenheder (ISO/FDIS 11240:2012).

2. Medlemsstaterne, de nationale kompetente myndigheder eller indehaverne af markedsføringstilladelser anmoder International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, Den Europæiske Farmakopékommission, Den Europæiske Standardiseringsorganisation eller Den Internationale Standardiseringsorganisation om at tilføje en ny term til den terminologi, der er nævnt i stk. 1, hvis det er nødvendigt. I så fald underretter de agenturet herom.

3. Medlemsstaterne, indehaverne af markedsføringstilladelser og agenturet overvåger anvendelsen af den terminologi, der er nævnt i stk. 1, enten systematisk eller ved løbende stikprøveevalueringer.

*Artikel 26*

**Anvendelse af internationalt anerkendte formater og standarder**

1. For så vidt angår beskrivelse, genfinding, præsentation, evaluering og vurdering af forholdet mellem fordele og risici, elektronisk udveksling og formidling af oplysninger om lægemiddelovervågning og lægemidler anvender de nationale kompetente myndigheder, indehaverne af markedsføringstilladelser og agenturet følgende formater og standarder:

a) Extended Eudravigilance Medicinal Product Report Message (XEVPRM), som er det af agenturet offentliggjorte format for elektronisk indberetning af oplysninger om alle humanmedicinske lægemidler, der er godkendt i Unionen i overensstemmelse med artikel 57, stk. 2, andet afsnit, i forordning (EF) nr. 726/2004.

b) ICH E2B(R2) »Maintenance of the ICH guideline on clinical safety data management: data elements for transmission of Individual Case Safety Reports«.

c) ICH M2 standard »Electronic Transmission of Individual Case Safety Reports Message Specification«.

2. Ved anvendelsen af stk. 1 kan de nationale kompetente myndigheder, indehaverne af markedsføringstilladelser og agenturet også anvende følgende formater og standarder:

a) EN ISO 27953-2:2011 Sundhedsinformatik — Overvågning af lægemidlers bivirkninger — Individuel bivirkningsrapport — Del 2: Rapporteringskrav til individuel bivirkningsrapport (ICSR) for lægemidler til mennesker (ISO 27953-2:2011).

b) EN ISO 11615:2012 Sundhedsinformatik — Identifikation af lægemidler — Dataelementer og strukturer for unik identifikation og udveksling af reguleret lægemiddelinformation (ISO/FDIS 11615:2012).

c) EN ISO 11616:2012 Sundhedsinformatik — Identifikation af lægemidler — Dataelementer og strukturer for unik identifikation og udveksling af reguleret farmaceutisk information (ISO/FDIS 11616:2012).

d) EN ISO 11238:2012 Sundhedsinformatik — Identifikation af lægemidler — Dataelementer og strukturer for unik identifikation og udveksling af reguleret information om indholdsstoffer (ISO/FDIS 11238:2012).

e) EN ISO 11239:2012 Sundhedsinformatik — Identifikation af lægemidler — Dataelementer og strukturer for unik identifikation og udveksling af reguleret information om farmaceutiske doseringsformer, præsentationsenheder og administrationsveje (ISO/FDIS 11239:2012).

f) EN ISO 11240:2012 Sundhedsinformatik — Identifikation af lægemidler — Dataelementer og strukturer for unik identifikation og udveksling af måleenheder (ISO/FDIS 11240:2012).

*KAPITEL V*

## *Indberetning af formodede bivirkninger*

*Artikel 27*

### Individuelle bivirkningsindberetninger

Individuelle bivirkningsindberetninger anvendes til indberetning til Eudravigilance-databasen af formodede bivirkninger ved et lægemiddel, der konstateres hos en enkelt patient på et bestemt tidspunkt.

*Artikel 28*

### Indholdet af den individuelle bivirkningsindberetning

1. Medlemsstaterne og indehaverne af markedsføringstilladelser sikrer, at individuelle bivirkningsindberetninger er så fyldestgørende som muligt, og kommunikerer alle ajourføringer af disse indberetninger til Eudravigilance-databasen på en nøjagtig og kontrollerbar måde.

I tilfælde af hasteindberetninger skal den individuelle bivirkningsindberetning mindst omfatte en identificerbar indberetter, en identificerbar patient, en formodet bivirkning og de(n) berørte lægemiddel/lægemidler.

2. Medlemsstaterne og indehaverne af markedsføringstilladelser registrerer de oplysninger, der er nødvendige for at indhente opfølgende oplysninger om individuelle bivirkningsindberetninger. Opfølgningen af indberetningerne skal være tilstrækkeligt dokumenteret.

3. Når medlemsstaterne og indehaverne af markedsføringstilladelser indberetter formodede bivirkninger, fremlægger de alle tilgængelige oplysninger om hver enkelt sag, herunder følgende:

a) Administrative oplysninger: indberetningstype, dato og et globalt entydigt sagsidentifikationsnummer samt en entydig afsenderidentifikation og type af afsender; den dato, hvor indberetningen først blev modtaget fra kilden, og datoen for modtagelse af de seneste oplysninger, med angivelse af præcis dato; andre sagsidentifikatorer og deres kilder samt referencer til supplerende tilgængelige dokumenter, som indehaves af afsenderen af den individuelle bivirkningsindberetning, hvis det er relevant.

b) Litteraturhenvisninger i overensstemmelse med »Vancouver-standarden«, som er udformet af International Committee of Medical Journal Editors ([1]), for bivirkninger, der rapporteres i international videnskabelig litteratur, herunder et udførligt resumé på engelsk af artiklen.

c) Undersøgelsestype, undersøgelsesnavn og sponsors undersøgelsesnummer eller undersøgelsens registreringsnummer for rapporter fra undersøgelser, der ikke er omfattet af Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/20/EF af 4. april 2001 om indbyrdes tilnærmelse af medlemsstaternes love og administrative bestemmelser om anvendelse af god klinisk praksis ved gennemførelse af kliniske forsøg med lægemidler til human brug ([2]).

d) Oplysninger om de(n) primære kilde(r): oplysninger, der identificerer indberetteren, herunder indberetterens bopælsland og faglige kvalifikationer.

e) Oplysninger, der identificerer patienten (og forælderen, hvis der er tale om en forælder-barn-indberetning), herunder alder på tidspunktet for den første bivirknings opståen, aldersgruppe, tidspunkt i svangerskabet, hvor bivirkningen/hændelsen blev konstateret hos fosteret, vægt, højde eller køn, sidste menstruationsdato, og/eller hvornår i svangerskabet eksponeringen fandt sted.

f) Relevant sygehistorie og samtidige sygdomme.

g) Navnet, som defineret i artikel 1, nr. 20), i direktiv 2001/83/EF, på det eller de lægemidler, der mistænkes for at være relevant(e) for forekomsten af bivirkningen, herunder interagerende lægemidler, eller, hvis navnet er kendt, de(t) virksomme stof(fer) og andre karakteristika, der muliggør en identifikation af lægemidlet/lægemidlerne, herunder navnet på indehaveren af markedsføringstilladelsen, markedsføringstilladelsesnummeret, landet, som har udstedt markedsføringstilladelse, dispenseringsform og administrationsvej(e) (forælder), indikation(er) for anvendelse i forbindelse med sagen, dosis, start- og slutdato for administration, hvilke foranstaltninger der er truffet i forbindelse med lægemidlet/lægemidlerne, virkning af at indstille eller genoptage behandlingen med de mistænkte lægemidler.

h) For biologisk lægemiddel/biologiske lægemidler: batchnummer/batchnumre.

i) Samtidigt anvendte lægemidler, der er identificeret i overensstemmelse med litra g), og som ikke mistænkes for at være relevante for forekomsten af bivirkningen, og tidligere behandling med medicin af patienten (og forælderen), hvis det er relevant.

j) Oplysninger om de(n) formodede bivirkning(er): start- og ophørsdato for de(n) formodede bivirkning(er) eller varighed, alvor, virkning af de(n) formodede bivirkning(er) på tidspunktet for den sidste observation, tidsintervaller mellem administrationen af det mistænkte lægemiddel og bivirkningens start, den oprindelige indberetters egen beskrivelse af bivirkningen/bivirkningerne samt den medlemsstat eller det tredjeland, hvor den formodede bivirkninger forekommer.

k) Resultater af de prøver og procedurer, der er relevante for undersøgelsen af patienten.

l) Dødsdato og indberettet dødsårsag, herunder årsager fastslået ved obduktion, hvis patienten er død.

m) Om muligt en sagsbeskrivelse med alle relevante oplysninger om individuelle sager med undtagelse af ikke-alvorlige bivirkninger.

n) Begrundelse for at annullere eller ændre en individuel bivirkningsindberetning.

([1]) International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. N Engl J Med 1997; 336:309-15.

([2]) EFT L 121 af 1.5.2001, s. 34.

Med henblik på litra b) skal indehaveren af markedsføringstilladelsen, der indsendte den første indberetning, efter anmodning fra agenturet fremlægge en kopi af den relevante artikel, idet der tages hensyn til ophavsretlige begrænsninger, og en oversættelse af hele artiklen til engelsk.

Med henblik på litra h) skal der være en opfølgningsprocedure til indhentning af batchnummeret, hvis dette ikke var angivet i den initiale indberetning.

Med henblik på litra m) skal oplysningerne fremlægges i et logisk tidsforløb, i den af patienten oplevede kronologi, herunder klinisk forløb, terapeutiske foranstaltninger, resultater og indhentede opfølgende oplysninger; relevante resultater af obduktion og post mortem-undersøgelser skal også sammenfattes i sagsbeskrivelsen.

4. Hvis formodede bivirkninger indberettes i form af narrative beskrivelser og tekstbeskrivelser på et andet officielt EU-sprog end engelsk, forelægger indehaveren af markedsføringstilladelsen den oprindelige tekst i sin fulde ordlyd sammen med et resumé heraf på engelsk.

Medlemsstaterne kan indberette sagsbeskrivelser på deres officielle sprog. For så vidt angår disse indberetninger skal der efter anmodning fra agenturet eller andre medlemsstater forelægges oversættelser med henblik på evaluering af potentielle signaler.

Engelsk anvendes til indberetning af formodede bivirkninger, der har oprindelse uden for EU.

*Artikel 29*

**Formatet for elektronisk indberetning af formodede bivirkninger**

Medlemsstaterne og indehaverne af markedsføringstilladelser anvender det format, der er fastsat i artikel 26, og den terminologi, der er fastsat i artikel 25, til den elektroniske indberetning af formodede bivirkninger.

*KAPITEL VI*

***Risikostyringsplaner***

*Artikel 30*

**Indholdet af risikostyringsplanen**

1. Risikostyringsplanen, som er fastlagt af indehaveren af markedsføringstilladelsen, indeholder følgende elementer:

a) en identificering eller karakterisering af det eller de berørte lægemidlers sikkerhedsprofil

b) en angivelse af, hvordan det eller de berørte lægemidlers sikkerhedsprofil kan karakteriseres yderligere

c) en dokumentation af foranstaltningerne til forebyggelse eller minimering af de risici, der er forbundet med lægemidlet, herunder en vurdering af disse indgrebs effektivitet

d) en dokumentation af de forpligtelser efter tilladelse til markedsføring, der er blevet pålagt som betingelse for markedsføringstilladelsen.

2. Lægemidler, der indeholder det samme virksomme stof og tilhører samme markedsføringstilladelsesindehaver, kan i givet fald være omfattet af samme risikostyringsplan.

3. Hvis der i en risikostyringsplan henvises til undersøgelser efter tilladelse til markedsføring, oplyses det, om disse undersøgelser er indledt, gennemført eller finansieret af indehaveren af markedsføringstilladelsen enten frivilligt eller som følge af forpligtelser pålagt af de nationale kompetente myndigheder, agenturet eller Kommissionen. Alle forpligtelser pålagt efter tilladelse til markedsføring anføres i resuméet af risikostyringsplanen sammen med en tidsramme.

*Artikel 31*

**Resumé af risikostyringsplanen**

1. Resuméet af risikostyringsplanen, der gøres offentligt tilgængeligt i overensstemmelse med artikel 106, litra c), i direktiv 2001/83/EF og artikel 26, stk. 1, litra c), i forordning (EF) nr. 726/2004, skal indeholde risikostyringsplanens centrale elementer med et særligt fokus på risikominimeringsaktiviteter og, for så vidt angår det berørte lægemiddels sikkerhedsspecifikation, vigtige oplysninger om potentielle og identificerede risici samt manglende information.

2. Hvis en risikostyringsplan vedrører mere end ét lægemiddel, skal der forelægges et separat resumé af risikostyringsplanen for hvert lægemiddel.

*Artikel 32*

**Ajourføringer af risikostyringsplanen**

1. Hvis indehaveren af markedsføringstilladelsen ajourfører en risikostyringsplan, skal denne indsende en ajourført risikostyringsplan til de nationale kompetente myndigheder eller agenturet. Efter aftale med de nationale kompetente myndigheder eller agenturet kan indehaveren af markedsføringstilladelsen nøjes med kun at fremlægge de moduler, der er berørt af ajourføringen. Om nødvendigt fremlægger indehaveren af markedsføringstilladelsen et ajourført sammendrag af risikostyringsplanen for de kompetente myndigheder eller agenturet.

2. Hver fremlæggelse af risikostyringsplanen skal have et versionsnummer og skal dateres.

*Artikel 33*

**Formatet for risikostyringsplanen**

Formatet for risikostyringsplanerne er fastsat i bilag I.

*KAPITEL VII*

***Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger***

*Artikel 34*

**Indholdet af de periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger**

1. Den periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetning er baseret på alle tilgængelige data og fokuserer på nye oplysninger, der er fremkommet siden data lock point for den sidste periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetning.

2. Den periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetning indeholder et præcist skøn over, hvor stor en population der er eksponeret for lægemidlet, herunder alle oplysninger om salgsmængden og ordinationsmængden. Skønnet over eksponeringen skal ledsages af en kvalitativ og kvantitativ analyse af den faktiske anvendelse, i givet fald med angivelse af, hvordan den faktiske brug adskiller sig fra den påtænkte anvendelse, på grundlag af alle de data, som indehaveren af markedsføringstilladelsen har adgang til, herunder resultaterne af observationsundersøgelser eller af undersøgelser af lægemiddelbrugen.

3. Den periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetning indeholder resultaterne af vurderinger af risikominimeringsaktiviteternes effektivitet, som er relevante for vurderingen af forholdet mellem fordele og risici.

4. Det er ikke nødvendigt, at indehaverne af markedsføringstilladelser systematisk inkluderer detaljerede fortegnelser over individuelle sager, herunder sagsbeskrivelserne, i den periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetning. De skal dog fremlægge sagsbeskrivelserne i det relevante risikovurderingsafsnit i den periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetning, hvis de er væsentlige for den videnskabelige analyse af et signal eller en sikkerhedsbekymring i det relevante risikovurderingsafsnit.

5. På grundlag af evalueringen af de kumulative sikkerhedsdata og analysen af forholdet mellem fordele og risici skal indehaveren af markedsføringstilladelsen i den periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetning drage konklusioner vedrørende behovet for ændringer og/eller foranstaltninger, herunder konsekvenser for det godkendte produktresumé for det eller de lægemidler, for hvilke(t) den periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetning fremlægges.

6. Medmindre andet er fastsat i listen over EU-referencedatoer og fremlæggelseshyppighed, jf. artikel 107c i direktiv 2001/83/EF, eller aftalt med de nationale kompetente myndigheder eller agenturet, udarbejdes der en enkelt periodisk, opdateret sikkerhedsindberetning for alle lægemidler, der indeholder det samme virksomme stof, og som har den samme markedsføringstilladelsesindehaver. Den periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetning omfatter alle indikationer, administrationsveje, doseringsformer og doseringsregimer, uanset om de er godkendt under forskellige navne og ved separate procedurer. Hvis det er relevant, forelægges oplysninger vedrørende en særlig indikation, doseringsform, administrationsvej eller doseringsregime i et separat afsnit i den periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetning, og bekymringer vedrørende sikkerheden behandles i overensstemmelse hermed.

7. Medmindre andet er fastsat i listen over EU-referencedatoer og fremlæggelseshyppighed, jf. artikel 107c i direktiv 2001/83/EF, fremlægger indehaveren af markedsføringstilladelsen, hvis det stof, som er genstand for den periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetning, også er godkendt som bestanddel i et fast kombinationspræparat, enten en separat periodisk, opdateret sikkerhedsindberetning for kombinationen af virksomme stoffer, som har den samme markedsføringstilladelsesindehaver, med krydshenvisninger til de(n) periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetning(er) vedrørende et enkelt stof, eller data om kombinationen i en af de periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger vedrørende et enkelt stof.

*Artikel 35*

**Formatet for de periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger**

1. Elektroniske periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger fremlægges i det format, der er fastsat i bilag II.

2. Agenturet kan offentliggøre skabeloner for de moduler, der er fastsat i bilag II.

*KAPITEL VIII*

***Sikkerhedsundersøgelser efter tilladelse til markedsføring***

*Artikel 36*

**Anvendelsesområde**

1. Dette kapitel finder anvendelse på ikke-interventionssikkerhedsundersøgelser efter tilladelse til markedsføring, som indledes, gennemføres eller finansieres af indehaveren af en markedsføringstilladelse som følge af forpligtelser, der er pålagt af en national kompetent myndighed, agenturet eller Kommissionen i overensstemmelse med artikel 21a og 22a i direktiv 2001/83/EF og artikel 10 og 10a i forordning (EF) nr. 726/2004.

2. Indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlægger på engelsk undersøgelsesprotokollen, sammendraget af den endelige undersøgelsesprotokol og den endelige undersøgelsesprotokol, der er fremlagt i overensstemmelse med artikel 107n og 107p i direktiv 2001/83/EF, undtagen hvis undersøgelserne kun gennemføres i én medlemsstat, som kræver undersøgelsen gennemført i overensstemmelse med artikel 22a i direktiv 2001/83/EF. For så vidt angår sidstnævnte undersøgelser skal indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlægge en engelsk oversættelse af titlen på og sammendraget af undersøgelsesprotokollen samt en engelsk oversættelse af sammendraget af den endelige undersøgelsesrapport.

3. Indehaveren af markedsføringstilladelsen sikrer, at alle oplysninger om undersøgelser behandles og opbevares på en måde, der muliggør korrekt indberetning, fortolkning og efterprøvning af oplysningerne, og sikrer, at oplysningerne i undersøgelsespersonernes journaler vedbliver med at være omfattet af tavshedspligten. Indehaveren af markedsføringstilladelsen sikrer, at det analytiske datasæt og de statistiske programmer, der anvendes til generering af de data, der indgår i den endelige undersøgelsesrapport, opbevares i elektronisk format og er tilgængelige med henblik på audit og inspektion.

4. Agenturet kan offentliggøre relevante skabeloner for protokollen, sammendraget og den endelige undersøgelsesrapport.

*Artikel 37*

**Definitioner**

Ved anvendelsen af dette kapitel finder følgende definitioner anvendelse:

1) Ved »dataindsamlingens start« forstås den dato, fra og med hvilken oplysninger om den første undersøgelsesperson første gang registreres i undersøgelsens datasæt, eller i tilfælde af sekundær anvendelse af data, den dato, hvor dataudtrækningen starter.

2) Ved »dataindsamlingens afslutning« forstås den dato, fra og med hvilken det analytiske datasæt er fuldstændig tilgængeligt.

*Artikel 38*

**Formatet for sikkerhedsundersøgelser efter tilladelse til markedsføring**

Protokoller, sammendrag og endelige undersøgelsesrapporter vedrørende ikke-interventionssikkerhedsundersøgelser fremlægges i det format, der er fastsat i bilag III.

*KAPITEL IX*

***Afsluttende bestemmelser***

*Artikel 39*

**Databeskyttelse**

Denne forordning berører ikke de nationale kompetente myndigheders og markedsføringstilladelsesindehavernes forpligtelser i forbindelse med behandling af personoplysninger i henhold til direktiv 95/46/EF eller agenturets forpligtelser i forbindelse med behandling af personoplysninger i henhold til forordning (EF) nr. 45/2001.

*Artikel 40*

**Overgangsbestemmelser**

1. Den forpligtelse, som indehaverne af markedsføringstilladelser, de nationale kompetente myndigheder og agenturet har til at anvende den terminologi, der er fastsat i artikel 25, stk. 1, litra c)-g), anvendes fra den 1. juli 2016.

2. Artikel 26, stk. 2, anvendes fra den 1. juli 2016.

3. Den forpligtelse, som indehaveren af markedsføringstilladelsen har til at opfylde de krav med hensyn til format og indhold, der er fastsat i artikel 29-38, anvendes fra den 10. januar 2013.

*Artikel 41*

**Ikrafttræden og anvendelse**

Denne forordning træder i kraft på tyvendedagen efter offentliggørelsen i *Den Europæiske Unions Tidende*.

Den anvendes fra den 10. juli 2012.

Denne forordning er bindende i alle enkeltheder og gælder umiddelbart i hver medlemsstat.

Udfærdiget i Bruxelles, den 19. juni 2012.

*På Kommissionens vegne*

José Manuel BARROSO

*Formand*

*BILAG I*

**Risikostyringsplaner**

*Formatet for risikostyringsplanen*

Risikostyringsplanen skal bestå af følgende moduler:

Del I: Produktoversigt

Del II: Sikkerhedsspecifikation

- Modul SI: Epidemiologi af indikationen/indikationerne og målpopulation(er)
- Modul SII: Den ikke-kliniske del af sikkerhedsspecifikationen
- Modul SIII: Eksponering ved kliniske forsøg
- Modul SIV: Populationer, der ikke undersøges i kliniske forsøg
- Modul SV: Erfaringer efter tilladelse til markedsføring
- Modul SVI: Supplerende EU-krav til sikkerhedsspecifikationen
- Modul SVII: Identificerede og potentielle risici
- Modul SVIII: Resumé af sikkerhedsbekymringerne

Del III: Lægemiddelovervågningsplan (herunder sikkerhedsundersøgelser efter tilladelse til markedsføring)

Del IV: Planer for virkningsundersøgelser efter tilladelse til markedsføring

Del V: Risikominimeringsforanstaltninger (herunder evaluering af, hvor effektive foranstaltningerne er)

Del VI: Resumé af risikostyringsplanen

Del VII: Bilag

*BILAG II*

**Formatet for elektroniske periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger**

De periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger skal bestå af følgende moduler:

Del I: Titelside med underskrift

Del II: Resumé

Del III: Indholdsfortegnelse

1. Indledning
2. Status for markedsføringstilladelse på verdensplan
3. Foranstaltninger, der af sikkerhedshensyn er truffet i indberetningsintervallet
4. Ændringer i referencesikkerhedsoplysningerne
5. Skønnet eksponering og skønnede forbrugsmønstre
   - 5.1. Forsøgspersonernes kumulative eksponering i kliniske forsøg
   - 5.2. Kumulativ patienteksponering og patienteksponering i indberetningsintervallet på grundlag af markedsføringserfaringer
6. Data i oversigtsskemaer
   - 6.1. Referenceoplysninger
   - 6.2. Kumulative oversigtsskemaer over alvorlige hændelser ved kliniske forsøg
   - 6.3. Kumulative oversigtsskemaer og oversigtsskemaer vedrørende indberetningsintervallet fra datakilder efter markedsføring
7. Sammenfatninger af væsentlige resultater fra kliniske forsøg i løbet af indberetningsintervallet
   - 7.1. Afsluttede kliniske forsøg
   - 7.2. Igangværende kliniske forsøg
   - 7.3. Langsigtet opfølgning
   - 7.4. Anden terapeutisk anvendelse af lægemidlet
   - 7.5. Nye sikkerhedsdata vedrørende kombinationsterapier
8. Resultater fra ikke-interventionsundersøgelser
9. Informationer fra andre kliniske forsøg og kilder
10. Ikke-kliniske data
11. Litteratur
12. Andre periodiske rapporter
13. Manglende virkning i kontrollerede kliniske forsøg
14. Sent indkomne oplysninger

15. Oversigt over signaler: nye, igangværende eller afsluttede

16. Evaluering af signaler og risici

    16.1. Sammenfatninger af sikkerhedsbekymringer

    16.2. Signalevaluering

    16.3. Evaluering af risici og nye oplysninger

    16.4. Karakterisering af risici

    16.5. Risikominimeringens effektivitet (hvis det er relevant)

17. Evaluering af fordele

    17.1. Vigtige baseline-oplysninger om virkning og effektivitet

    17.2. Ny information om virkning og effektivitet

    17.3. Karakterisering af fordele

18. Integreret analyse af forholdet mellem fordele og risici for godkendte indikationer

    18.1. Kontekst vedrørende fordele og risici — medicinsk behov og vigtige alternativer

    18.2. Evaluering af analysen af forholdet mellem fordele og risici

19. Konklusioner og foranstaltninger

20. Tillæg til de periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger

*BILAG III*

**Protokoller, sammendrag og endelige undersøgelsesrapporter for sikkerhedsundersøgelser efter tilladelse til markedsføring**

1. *Formatet for undersøgelsesprotokollen*

1. Titel: informativ titel, der indeholder en almindelig anvendt term, som beskriver undersøgelsesdesignet og det berørte lægemiddel, stof eller lægemiddelkategori, og en undertitel med versionsangivelse og datoen for sidste version.

2. Indehaveren af markedsføringstilladelsen.

3. Ansvarlige parter, herunder en liste over alle samarbejdende institutioner og andre relevante undersøgelsessteder.

4. Sammendrag: selvstændigt resumé af undersøgelsesprotokollen, herunder følgende underafsnit:

   a) titel med undertitler, herunder version og dato for protokollen samt hovedforfatterens navn og tilhørsforhold

   b) rationale og baggrund

   c) forskningsspørgsmål og formål

   d) undersøgelsesdesign

   e) population

   f) variabler

   g) datakilder

   h) undersøgelsesstørrelse

   i) dataanalyse

   j) milepæle.

5. Ændringer og opdateringer: alle væsentlige ændringer og opdateringer af undersøgelsesprotokollen efter dataindsamlingens start, herunder en begrundelse for ændringen eller opdateringen, ændringsdato og en reference til den del af protokollen, hvor ændringen er foretaget.

6. Milepæle: tabel med planlagte datoer for følgende milepæle:

   a) dataindsamlingens start

   b) dataindsamlingens afslutning

   c) fremskridtsrapport(er), jf. artikel 107m, stk. 5, i direktiv 2001/83/EF

   d) interimsrapport(er) om undersøgelsesresultaterne, hvis det er relevant

   e) endelig rapport om undersøgelsesresultaterne.

7. Rationale og baggrund: beskrivelse af den eller de sikkerhedsrisici, den sikkerhedsprofil eller de risikostyringsforanstaltninger, som førte til, at undersøgelsen blev gjort til en betingelse for en markedsføringstilladelse.

8. Forskningsspørgsmål og formål i overensstemmelse med den nationale kompetente myndigheds beslutning om at gøre markedsføringstilladelsen betinget af en undersøgelse.

9. Forskningsmetoder: beskrivelse af forskningsmetoder, herunder:

   a) Undersøgelsesdesign.

   b) Rammer: undersøgelsespopulation defineret med hensyn til personer, sted, tidsperiode og udvælgelseskriterier, herunder rationale for inklusions- og eksklusionskriterier. Hvis der udtages stikprøver fra en kildepopulation, skal kildepopulationen og stikprøvemetoderne beskrives. Hvis undersøgelsesdesignet er en systematisk gennemgang eller en metaanalyse, skal der redegøres for udvælgelses- og egnethedskriterierne for undersøgelserne.

   c) Variabler.

d) Datakilder: strategier og datakilder for at fastslå eksponering, resultater og alle andre variabler, som er relevante for undersøgelsens formål. Hvis der til undersøgelsen anvendes en eksisterende datakilde, f.eks. elektroniske patientjournaler, skal oplysninger om validiteten af dataenes registrering og kodning indberettes. Ved en systematisk gennemgang eller metaanalyser skal søgestrategier og -processer samt metoder til at bekræfte data fra investigatorer beskrives.

e) Undersøgelsesstørrelse: planlagt undersøgelsesstørrelse, ønsket nøjagtighed for undersøgelsens skøn og beregning af, hvilken undersøgelsesstørrelse der som minimum kan påvise en forud fastsat risiko med en forud fastsat fortolkningsstyrke.

f) Datastyring.

g) Dataanalyse.

h) Kvalitetskontrol.

i) Forskningsmetodernes begrænsninger.

10. Beskyttelse af mennesker: sikkerhedsforanstaltninger med henblik på at opfylde nationale krav og EU-krav vedrørende sikring af velbefindende og rettigheder for deltagere i ikke-interventionssikkerhedsundersøgelser efter tilladelse til markedsføring.

11. Forvaltning og indberetning af hændelser/bivirkninger og andre medicinsk betydningsfulde hændelser, mens undersøgelsen gennemføres.

12. Planer for formidling og kommunikation af undersøgelsesresultaterne.

13. Referencer.

2. *Formatet for sammendraget af den endelige undersøgelsesrapport*

1. Titel og undertitler, herunder dato for sammendraget samt hovedforfatterens navn og tilhørsforhold

2. Nøgleord (højst fem nøgleord, der beskriver undersøgelsens vigtigste karakteristika)

3. Rationale og baggrund

4. Forskningsspørgsmål og formål

5. Undersøgelsesdesign

6. Rammer

7. Undersøgelsespersoner og undersøgelsens størrelse, inklusive deltagere, der har forladt undersøgelsen

8. Variabler og datakilder

9. Resultater

10. Diskussion (herunder i givet fald en evaluering af undersøgelsesresultaternes indvirkning på forholdet mellem fordele og risici ved lægemidlet)

11. Indehaveren af markedsføringstilladelsen

12. Hovedinvestigatorers navne og tilhørsforhold

3. *Formatet for den endelige undersøgelsesrapport*

1. Titel: titel, der indeholder en almindelig anvendt term, som angiver undersøgelsesdesignet, undertitler med dato for den endelige rapport og hovedforfatterens navn og tilhørsforhold.

2. Sammendrag: selvstændigt resumé i overensstemmelse med afsnit 2 i dette bilag.

3. Indehaveren af markedsføringstilladelsen: navn og adresse på indehaveren af markedsføringstilladelse.

4. Investigatorer: navn, titel, uddannelse, adresse og tilhørsforhold for hovedinvestigatoren og alle medinvestigatorer og en liste over alle de samarbejdende primærinstitutioner og andre relevante undersøgelsessteder.

5. Milepæle: datoer for følgende milepæle:

a) dataindsamlingens start (planlagte og faktiske datoer)

b) dataindsamlingens afslutning (planlagte og faktiske datoer)

c) fremskridtsrapporter

d) interimsrapporter om undersøgelsesresultaterne, hvis det er relevant

e) endelig rapport om undersøgelsesresultaterne (planlagt og faktisk dato)

f) andre vigtige milepæle i undersøgelsen, herunder dato for registrering af undersøgelsen i det elektroniske undersøgelsesregister.

6. Begrundelse og baggrund: beskrivelse af de sikkerhedsbekymringer, som førte til, at undersøgelsen blev indledt, og kritisk gennemgang af offentliggjorte og ikke-offentliggjorte data ved at evaluere relevante informationer og de videnshuller, som undersøgelsen skal lukke.

7. Forskningsspørgsmål og formål.

8. Ændringer og opdateringer af protokollen: en liste over væsentlige ændringer og opdateringer af den første undersøgelsesprotokol efter dataindsamlingens start, herunder en begrundelse for hver ændring eller opdatering.

9. Forskningsmetoder

9.1. Undersøgelsesdesign: undersøgelsesdesignets vigtigste elementer og begrundelse for dette valg.

9.2. Rammer: rammer, steder og relevante datoer for undersøgelsen, herunder rekrutteringsperioder, opfølgning og dataindsamling. I tilfælde af en systematisk gennemgang eller metaanalyse, de karakteristika, som anvendes som egnethedskriterier, med rationale.

9.3. Undersøgelsespersoner: kildepopulation og egnethedskriterier for undersøgelsespersoner. Kilder og metoder for udvælgelse af deltagere skal angives, herunder i givet fald metode til bekræftelse af sager samt antal deltagere, der har forladt undersøgelsen, og begrundelser herfor.

9.4. Variabler: alle resultater, eksponeringer, prædiktorer, potentielle konfoundere og effektmodifikatorer, herunder operationelle definitioner. Diagnostiske kriterier skal angives, hvis det er relevant.

9.5. Datakilder og måling: for hver vigtig variabel: datakilder og oplysninger om vurderings- og målingsmetoder. Hvis der til undersøgelsen er anvendt en eksisterende datakilde, f.eks. elektroniske patientjournaler, skal oplysninger om validiteten af dataenes registrering og kodning indberettes. Ved en systematisk gennemgang eller metaanalyser skal der foreligge en beskrivelse af alle informationskilder, søgestrategi, metoder for udvælgelse af undersøgelser, dataudtrækningsmetoder og processer for indhentning eller bekræftelse af data fra investigatorerne.

9.6. Bias.

9.7. Undersøgelsesstørrelse: undersøgelsesstørrelse, begrundelse for beregning af undersøgelsesstørrelse og metoder til at opnå den planlagte undersøgelsesstørrelse.

9.8. Transformation af data: transformation, beregninger eller behandling af data, herunder hvordan kvantitative data blev håndteret i analyserne og hvilke grupperinger der blev udvalgt og hvorfor.

9.9. Statistiske metoder: beskrivelse af følgende:

a) vigtigste summariske mål

b) alle statistiske metoder, som anvendes i undersøgelsen

c) metoder, der bruges til undersøgelse af undergrupper og interaktioner

d) håndtering af manglende data

e) følsomhedsanalyser

f) ændringer af den plan for dataanalyser, der indgår i undersøgelsesprotokollen, med begrundelse for ændringen.

9.10. Kvalitetskontrol: mekanismer til sikring af datakvalitet og –integritet.

10. Resultater: omfatter følgende underafsnit:

10.1. Deltagere: antal undersøgelsespersoner på hvert trin i undersøgelsen. Ved systematisk gennemgang eller metaanalyse angives, hvor mange undersøgelser der er screenet, vurderet med henblik på egnethed og medtaget i gennemgangen, med begrundelse for udelukkelse på hvert trin.

10.2. Beskrivende data: deltagernes karakteristika, oplysninger om eksponeringer og mulige konfoundere og antal deltagere, om hvilke der mangler data. Ved en systematisk gennemgang eller metaanalyse: karakteristika for hver undersøgelse, fra hvilke data blev udtrukket.

10.3. Resultatdata: antal undersøgelsespersoner i alle kategorier af hovedresultater.

10.4. Hovedresultater: ukorrigerede skøn og i givet fald skøn, som er korrigeret for konfoundere, og deres nøjagtighed. Hvis det er relevant, skal skøn over relativ risiko omsættes til absolut risiko for en rimelig tidsperiode.

10.5. Andre analyser.

10.6. Hændelser og bivirkninger

11. Diskussion

11.1. Nøgleresultater: nøgleresultater med henvisning til undersøgelsesformål, tidligere forskning, som støtter eller er i strid med resultaterne af den afsluttede sikkerhedsundersøgelse efter tilladelse til markedsføring og, hvis det er relevant, resultaternes indvirkning på forholdet mellem fordele og risici ved lægemidlet.

11.2. Begrænsninger: undersøgelsens begrænsninger, idet der tages hensyn til omstændigheder, der kan have påvirket dataenes kvalitet eller integritet, begrænsninger i undersøgelsens fremgangsmåde og de metoder, der er anvendt til at imødegå dem, kilder til potentiel bias og manglende præcision samt validering af hændelserne. Både retning og omfang af potentielle bias skal diskuteres.

11.3. Fortolkning: fortolkning af resultater under hensyn til formål, begrænsninger, mange forskellige analyser, resultater fra lignende undersøgelser og anden relevant evidens.

11.4. Generaliserbarhed.

12. Referencer.