

**KOMMISJONENS GJENNOMFØRINGSFORORDNING (EU) nr. 520/2012****2018/EØS/11/46**

av 19. juni 2012

**om utøvelse av virksomhet i forbindelse med legemiddelovervåking fastsatt i europaparlaments- og rådsforordning (EF) nr. 726/2004 og europaparlaments- og rådsdirektiv 2001/83/EF(\*)**

EUROPAKOMMISJONEN HAR —

under henvisning til traktaten om Den europeiske unions virkemåte,

under henvisning til europaparlaments- og rådsforordning (EF) nr. 726/2004 av 31. mars 2004 om fastsettelse av framgangsmåter i Fellesskapet for godkjenning og overvåking av legemidler for mennesker og veterinærpreparater og om opprettelse av et europeisk legemiddelkontor<sup>(1)</sup>, særlig artikkel 87a, og

under henvisning til europaparlaments- og rådsdirektiv 2001/83/EF av 6. november 2001 om innføring av et fellesskapsregelverk for legemidler for mennesker<sup>(2)</sup>, særlig artikkel 108, og

ut fra følgende betraktninger:

- 1) Europaparlaments- og rådsforordning (EU) nr. 1235/2010 av 15. desember 2010 om endring, med hensyn til overvåking av legemidler for mennesker, av forordning (EF) nr. 726/2004 om fastsettelse av framgangsmåter i Fellesskapet for godkjenning og overvåking av legemidler for mennesker og veterinærpreparater og om opprettelse av et europeisk legemiddelkontor og forordning (EF) nr. 1394/2007 om legemidler for avansert terapi<sup>(3)</sup> styrker og rasjonaliserer overvåkingen av sikkerheten ved legemidler som er brakt i omsetning i Unionen. Lignende bestemmelser ble innført ved europaparlaments- og rådsdirektiv 2010/84/EU av 15. desember 2010 om endring, med hensyn til legemiddelovervåking, av direktiv 2001/83/EF om innføring av et fellesskapsregelverk for legemidler for mennesker<sup>(4)</sup> i direktiv 2001/83/EF.
- 2) Virksomhet i forbindelse med legemiddelovervåking omfatter kontroll av at legemidler for mennesker er sikre i hele sin livssyklus.
- 3) Ved forordning (EU) nr. 1235/2010 og direktiv 2010/84/EU ble begrepet hoveddokument for legemiddelovervåkingssystemet innført. For at legemiddelovervåkingssystemet som brukes av innehaveren av markedsføringstillatelsen, skal gjenspeiles korrekt, bør hoveddokumentet for legemiddelovervåkingssystemet

inneholde viktige opplysninger og dokumenter som omfatter alle aspekter ved virksomhet i forbindelse med legemiddelovervåking, herunder opplysninger om oppgaver som er gitt til underleverandører. Det bør bidra til at innehaveren av markedsføringstillatelsen kan planlegge og utføre revisjoner på en hensiktsmessig måte, og at den kvalifiserte personen med ansvar for legemiddelovervåkingen kan kontrollere virksomheten i forbindelse med legemiddelovervåking. Samtidig bør det gjøre det mulig for vedkommende nasjonale myndigheter å kontrollere at kravene overholdes i alle aspekter ved systemet.

- 4) Opplysningene i hoveddokumentet for legemiddelovervåkingssystemet bør vedlikeholdes, slik at det framgår hvilke endringer som er gjort, og slik at vedkommende nasjonale myndigheter lett kan få tilgang til opplysningene for inspeksjonsformål.
- 5) Kvalitetssystemer bør utgjøre en integrert del av legemiddelovervåkingssystemet. Minstekravene til kvalitetssystemet for utøvelse av virksomhet i forbindelse med legemiddelovervåking bør sikre at innehavere av markedsføringstillatelse, vedkommende nasjonale myndigheter og Det europeiske legemiddelkontor (heretter kalt «Kontoret») innfører et egnet og effektivt kvalitetssystem for effektivt å overvåke at kravene overholdes og at alle tiltak dokumenteres på en hensiktsmessig måte. De bør også sikre at innehavere av markedsføringstillatelse, vedkommende nasjonale myndigheter og Kontoret har tilstrekkelig utdannet personale til rådighet med den kompetanse og de kvalifikasjoner som kreves.
- 6) Bruk av et veldefinert kvalitetssystem bør sikre at all virksomhet i forbindelse med legemiddelovervåking utøves på en slik måte at den med sannsynlighet fører til at de ønskede resultater eller kvalitetsmål nås for utførelsen av legemiddelovervåkingsoppgavene.
- 7) Som en del av sitt kvalitetssystem bør vedkommende nasjonale myndigheter og Kontoret innføre kontaktpunkter for å forenkle samarbeidet mellom vedkommende nasjonale myndigheter, Kontoret, Kommisjonen, innehavere av markedsføringstillatelse og personer som rapporterer opplysninger om risikoer ved legemidler, som nevnt i artikkel 101 nr. 1 annet ledd i direktiv 2001/83/EF.
- 8) Dersom innehavere av markedsføringstillatelse, vedkommende nasjonale myndigheter og Kontoret bruker resultatindikatorer for å kontrollere at virksomhet i forbindelse med legemiddelovervåking utøves på en tilfredsstillende måte, bør disse indikatorene dokumenteres.

(\*) Denne unionsrettsakten, kunngjort i EUT L 159 av 20.6.2012, s. 5, er omhandlet i EØS-komiteens beslutning nr. 15/2015 av 25. februar 2015 om endring av EØS-avtalens vedlegg II (Tekniske forskrifter, standarder, prøving og sertifisering), se EØS-tillegget til *Den europeiske unions tidende* nr. 21 av 7.4.2016, s. 23.

<sup>(1)</sup> EUT L 136 av 30.4.2004, s. 1.

<sup>(2)</sup> EFT L 311 av 28.11.2001, s. 67.

<sup>(3)</sup> EUT L 348 av 31.12.2010, s. 1.

<sup>(4)</sup> EUT L 348 av 31.12.2010, s. 74.

- 9) Virksomhet i forbindelse med legemiddelovervåking er i økende grad avhengig av periodisk kontroll av store databaser, for eksempel Eudravigilance-databasen. Selv om Eudravigilance-databasen ventes å bli en viktig kilde til opplysninger om legemiddelovervåking, bør det også tas hensyn til opplysninger om legemiddelovervåking som kommer fra andre kilder.
- 10) Innehavere av markedsføringstillatelse, vedkommende nasjonale myndigheter og Kontoret bør kontinuerlig overvåke dataene i Eudravigilance-databasen for å avgjøre om det foreligger nye risikoer, eller om risikoene er endret, og hvorvidt disse risikoene har en innvirkning på risiko-nytte-forholdet for legemiddelet. Dersom det er relevant, bør de validere og bekrefte signaler på grunnlag av en undersøkelse av sikkerhetsrapporter for enkelttilfeller, aggregerte data fra aktive overvåkingssystemer eller -studier samt opplysninger fra litteratur eller andre datakilder. Det er derfor nødvendig å innføre felles krav til signalpåvisning for å klargjøre hvilken rolle innehavere av markedsføringstillatelse, vedkommende nasjonale myndigheter og Kontoret har i forbindelse med overvåkingen, for å klargjøre hvordan signaler valideres og bekreftes, dersom det er relevant, og for å beskrive signalhåndteringen.
- 11) Som et generelt prinsipp bør signalpåvisning følge en godkjent metodikk. Metodikken kan imidlertid variere avhengig av hvilket legemiddel den er ment å omfatte.
- 12) Bruken av internasjonalt anerkjente termer, formater og standarder bør lette samvirkingen mellom systemer som brukes til utøvelse av virksomhet i forbindelse med legemiddelovervåking, og hindre at de samme opplysningene legges inn flere ganger. Den bør også gjøre det enklere å utveksle opplysninger mellom reguleringsmyndigheter på internasjonalt plan.
- 13) Med henblikk på forenkling av rapporteringen av antatte bivirkninger bør innehavere av markedsføringstillatelse og medlemsstaten rapportere disse bivirkningene bare til Eudravigilance-databasen. Eudravigilance-databasen bør være innrettet slik at den umiddelbart oversender rapporter om antatte bivirkninger som mottas fra innehavere av markedsføringstillatelse, til medlemsstatene på hvis territorium bivirkningen forekom. Det er derfor nødvendig å innføre et felles elektronisk format som innehavere av markedsføringstillatelse og medlemsstatene skal bruke ved oversending av rapporter om antatte bivirkninger til Eudravigilance-databasen.
- 14) Periodiske, oppdaterte sikkerhetsrapporter er viktige for å kontrollere utviklingen av et legemiddels sikkerhetsprofil etter at det er brakt i omsetning i Unionen, herunder en integrert (ny) vurdering av risiko-nytteforholdet. For å forenkle behandlingen og vurderingen av rapportene bør det innføres felles krav til format og innhold.
- 15) Risikohåndteringsplaner er påkrevd for alle nye søknader om markedsføringstillatelse. De inneholder en detaljert beskrivelse av risikohåndteringssystemet som brukes av innehavere av markedsføringstillatelsen. For å forenkle utarbeidningen av risikohåndteringsplanene og vedkommende myndigheters vurdering av disse bør det innføres felles krav til format og innhold.
- 16) Dersom vedkommende myndigheter er bekymret for sikkerheten til et legemiddel, bør de kunne pålegge innehavere av markedsføringstillatelse å utføre sikkerhetsstudier etter at tillatelse er gitt. Innehavere av markedsføringstillatelsen bør framlegge et utkast til protokoll før disse studiene gjennomføres. I tillegg bør innehavere av markedsføringstillatelsen framlegge, på et passende tidspunkt, et sammendrag av studien og en sluttrapport. Det er hensiktsmessig at protokollen, sammendraget og sluttrapporten følger et felles format for å gjøre det enklere for Komiteen for legemiddelovervåking, eller for vedkommende myndigheter dersom det gjelder en studie som gjennomføres i bare én medlemsstat som krever studien gjennomført i samsvar med artikkel 22a i direktiv 2001/83/EF, å godkjenne og føre tilsyn med disse studiene.
- 17) Denne forordning bør få anvendelse uten at det berører europaparlaments- og rådsdirektiv 95/46/EF av 24. oktober 1995 om vern av fysiske personer i forbindelse med behandling av personopplysninger og om fri utveksling av slike opplysninger<sup>(1)</sup> og europaparlaments- og rådsforordning (EF) nr. 45/2001/EF av 18. desember 2000 om personvern i forbindelse med behandling av personopplysninger i Fellesskapets institusjoner og organer og om fri utveksling av slike opplysninger<sup>(2)</sup>. Den grunnleggende retten til vern av personopplysninger bør være sikret fullt ut ved all virksomhet i forbindelse med legemiddelovervåking. Målet om å verne folkehelsen er av betydelig offentlig interesse, og det bør derfor være berettiget å behandle personopplysninger, under forutsetning av at identifiserbare personopplysninger behandles bare når det er nødvendig, og bare dersom de berørte partene vurderer denne nødvendigheten på alle trinn i legemiddelovervåkingen. Vedkommende nasjonale myndigheter og innehavere av markedsføringstillatelse kan benytte pseudonymer for å erstatte identifiserbare personopplysninger dersom det er relevant.
- 18) Tiltakene i denne forordning er i samsvar med uttalelse fra Den faste komité for legemidler for mennesker.

<sup>(1)</sup> EFT L 281 av 23.11.1995, s. 31.

<sup>(2)</sup> EFT L 8 av 12.1.2001, s. 1.

VEDTATT DENNE FORORDNING:

#### KAPITTEL 1

### Hoveddokument for legemiddelovervåkingssystemet

#### Artikkel 1

#### Strukturen på hoveddokumentet for legemiddelovervåkingssystemet

1. Opplysningene i hoveddokumentet for legemiddelovervåkingssystemet skal være nøyaktige og gjenspeile legemiddelovervåkingssystemet.

2. Innehaveren av markedsføringstillatelsen kan, dersom det er relevant, bruke egne legemiddelovervåkingssystemer for ulike kategorier legemidler. Hvert slikt system skal beskrives i et eget hoveddokument.

Alle legemidler som innehaveren av markedsføringstillatelsen har fått markedsføringstillatelse for i samsvar med direktiv 2001/83/EF eller forordning (EF) nr. 726/2004, skal omfattes av et hoveddokument for legemiddelovervåkingssystemet.

#### Artikkel 2

#### Innholdet i hoveddokumentet for legemiddelovervåkingssystemet

Hoveddokumentet for legemiddelovervåkingssystemet skal inneholde minst følgende elementer:

- 1) Følgende opplysninger om den kvalifiserte personen med ansvar for legemiddelovervåkingen:
  - a) En beskrivelse av ansvarsområdene som viser at den kvalifiserte personen med ansvar for legemiddelovervåkingen har tilstrekkelig myndighet i legemiddelovervåkingssystemet til å kunne fremme, vedlikeholde og forbedre ivaretagelsen av oppgavene og ansvaret i forbindelse med legemiddelovervåkingen.
  - b) Et kort curriculum vitae for den kvalifiserte personen med ansvar for legemiddelovervåkingen, herunder dokumentasjon av registrering i Eudravigilance-databasen.
  - c) Kontaktopplysninger til den kvalifiserte personen med ansvar for legemiddelovervåkingen.
  - d) Opplysninger om alternative rutiner som skal gjelde dersom den kvalifiserte personen med ansvar for legemiddelovervåkingen ikke er til stede.
  - e) Ansvarsområdene til kontaktpersonen for saker som gjelder legemiddelovervåking, dersom en slik person er utnevnt på nasjonalt plan i samsvar med artikkel 104 nr. 4 i direktiv 2001/83/EF, herunder kontaktopplysninger.
- 2) En beskrivelse av organisasjonsstrukturen hos innehaveren av markedsføringstillatelsen, herunder en oversikt over de steder der følgende virksomhet i forbindelse med legemiddelovervåking finner sted: innsamling av sikkerhetsrapporter for enkelttilfeller, vurdering, registrering av

tilfeller i sikkerhetsdatabasen, utarbeiding av periodiske, oppdaterte sikkerhetsrapporter, signalpåvisning og -analyse, håndtering av risikohåndteringsplaner, håndtering av studier før og etter at tillatelse er gitt, og håndtering av endringer i vilkårene for en markedsføringstillatelse gjort av sikkerhetsårsaker.

- 3) En beskrivelse av plasseringen av, funksjonaliteten til og det operasjonelle ansvaret for edb-baserte systemer og databaser som brukes til å motta, samle, registrere og rapportere sikkerhetsopplysninger, og en vurdering av deres egnethet.
- 4) En beskrivelse av datahåndtering og -registrering og av prosessen som brukes for hver av de følgende delene av legemiddelovervåkingen:
  - a) Kontinuerlig overvåking av risiko-nytte-forholdet for legemidlene, resultatet av denne overvåkingen og beslutningsprosessen for å treffe egnede tiltak.
  - b) Drift av risikohåndteringssystemene og overvåking av utfallet av tiltak for å minimere risikoen.
  - c) Innsamling, vurdering og rapportering av sikkerhetsrapporter for enkelttilfeller.
  - d) Utarbeiding og framlegging av periodiske, oppdaterte sikkerhetsrapporter.
  - e) Framgangsmåter for å underrette helsepersonell og offentligheten om sikkerhetsproblemer og om endringer i preparatomtalen og i pakningsvedlegget gjort av sikkerhetsårsaker.
- 5) En beskrivelse av kvalitetssystemet for utøvelse av virksomhet i forbindelse med legemiddelovervåking, herunder alle følgende elementer:
  - a) En beskrivelse av forvaltningen av menneskelige ressurser nevnt i artikkel 10, som inneholder følgende elementer: en beskrivelse av organisasjonsstrukturen for utøvelse av virksomhet i forbindelse med legemiddelovervåking med en henvisning til stedet der dokumentasjonen om personalets kvalifikasjoner oppbevares, et sammendrag av opplæringsplanen, herunder en henvisning til stedet der opplæringsmappene oppbevares, samt retningslinjer for kritiske prosesser.
  - b) En beskrivelse av dokumentstyringssystemet nevnt i artikkel 12, herunder stedet der dokumenter som brukes ved virksomhet i forbindelse med legemiddelovervåking, oppbevares.
  - c) En beskrivelse av systemet for kontroll av legemiddelovervåkingssystemets funksjon og oppfyllelsen av kravene i artikkel 11.
- 6) Dersom det er relevant, en beskrivelse av virksomheten og/eller tjenestene som innehaveren av markedsføringstillatelsen har satt ut til underleverandør i samsvar med artikkel 6 nr. 1.

### Artikkel 3

#### Innholdet i vedlegget til hoveddokumentet for legemiddelovervåkingssystemet

Hoveddokumentet for legemiddelovervåkingssystemet skal ha et vedlegg som inneholder følgende dokumenter:

- 1) En oversikt over legemidler som omfattes av hoveddokumentet for legemiddelovervåkingssystemet, herunder legemiddelets navn, de virksomme stoffenes internasjonale fellesnavn (INN) og den eller de medlemsstater der tillatelsen gjelder.
- 2) En oversikt over skriftlige regler og framgangsmåter for overholdelse av artikkel 11 nr. 1.
- 3) En oversikt over underleverandøravtaler nevnt i artikkel 6 nr. 2.
- 4) En oversikt over oppgaver som er delegert av den kvalifiserte personen med ansvar for legemiddelovervåkingen.
- 5) En oversikt over alle planlagte og fullførte revisjoner.
- 6) Dersom det er relevant, en oversikt over resultatindikatorer nevnt i artikkel 9.
- 7) Dersom det er relevant, en oversikt over andre hoveddokumenter for legemiddelovervåkingssystemet som oppbevares av samme innehaver av markedsføringstillatelse.
- 8) En loggbok som inneholder opplysningene nevnt i artikkel 5 nr. 4.

### Artikkel 4

#### Vedlikehold

1. Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal ajourføre hoveddokumentet for legemiddelovervåkingssystemet og om nødvendig revidere det for å ta hensyn til erfaringer som er gjort, teknisk og vitenskapelig utvikling samt endringer av direktiv 2001/83/EF og forordning (EF) nr. 726/2004.
2. Hoveddokumentet for legemiddelovervåkingssystemet og vedlegget skal underlegges versjonskontroll, og det skal angis hvilken dato de sist ble ajourført av innehaveren av markedsføringstillatelsen.
3. Alle avvik fra framgangsmåtene for legemiddelovervåking, deres virkning samt håndteringen av dem skal dokumenteres i hoveddokumentet for legemiddelovervåkingssystemet inntil avviket er korrigert.
4. Uten at det berører kravene fastsatt i kommisjonsforordning (EF) nr. 1234/2008 av 24. november 2008 om behandling av endringer i vilkårene for markedsføringstillatelse for legemidler for mennesker og veterinærpreparater<sup>(1)</sup>, skal innehaveren av markedsføringstillatelsen omgående underrette

<sup>(1)</sup> EUT L 334 av 24.11.2008, s. 7.

Kontoret om enhver endring av sted der hoveddokumentet for legemiddelovervåkingssystemet oppbevares, eller endringer i kontaktopplysninger eller navnet på den kvalifiserte personen med ansvar for legemiddelovervåkingen. Kontoret skal ajourføre Eudravigilance-databasen nevnt i artikkel 24 nr. 1 i forordning (EF) nr. 726/2004 og, dersom det er relevant, den europeiske legemiddelportalen nevnt i artikkel 26 nr. 1 i forordning (EF) nr. 726/2004.

### Artikkel 5

#### Format for dokumentene i hoveddokumentet for legemiddelovervåkingssystemet

1. Dokumentene i hoveddokumentet for legemiddelovervåkingssystemet skal være fullstendige og leselige. Dersom det er relevant, kan opplysningene framlegges i form av tabeller eller flytdiagrammer. Alle dokumenter skal indekseres og arkiveres for å sikre enkel tilgang til dem gjennom hele oppbevaringsperioden.
2. Opplysningene og dokumentene i hoveddokumentet for legemiddelovervåkingssystemet kan framlegges i moduler i samsvar med det systemet som er utførlig beskrevet i veiledningen for god praksis innenfor legemiddelovervåking.
3. Hoveddokumentet for legemiddelovervåkingssystemet kan lagres elektronisk, forutsatt at lagringsmediet vil være leselig over tid, og at det kan framlegges en tydelig utskrift for revisjoner og inspeksjoner.
4. Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal i loggboken nevnt i artikkel 3 nr. 8 registrere enhver endring av innholdet i hoveddokumentet for legemiddelovervåkingssystemet som er foretatt i løpet av de siste fem årene, med unntak av opplysningene nevnt i artikkel 2 nr. 1 bokstav b)–e) og artikkel 3. Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal i loggboken registrere dato, hvem som er ansvarlig for endringen og, dersom det er relevant, årsaken til endringen.

### Artikkel 6

#### Underleveranser

1. Innehaveren av markedsføringstillatelsen kan sette ut noe av virksomheten i legemiddelovervåkingssystemet til tredjeparter. Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal imidlertid beholde hele ansvaret for at hoveddokumentet for legemiddelovervåkingssystemet er fullstendig og korrekt.
2. Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal utarbeide en oversikt over sine gjeldende underleverandøravtaler med tredjepartene nevnt i nr. 1, med angivelse av de berørte legemidlene og territoriene.

### Artikkel 7

#### Tilgang til og oppbevaring av hoveddokumentet for legemiddelovervåkingssystemet

1. Hoveddokumentet for legemiddelovervåkingssystemet skal oppbevares enten på det stedet i Unionen der innehaveren av markedsføringstillatelsen utøver den viktigste virksomheten

i forbindelse med legemiddelovervåking, eller på det stedet i Unionen der den kvalifiserte personen med ansvar for legemiddelovervåkingen er virksom.

2. Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal sikre at den kvalifiserte personen med ansvar for legemiddelovervåkingen har permanent tilgang til hoveddokumentet for legemiddelovervåkingssystemet.

3. Hoveddokumentet for legemiddelovervåkingssystemet skal være permanent og umiddelbart tilgjengelig for inspeksjon på stedet der det oppbevares.

Dersom hoveddokumentet for legemiddelovervåkingssystemet oppbevares elektronisk i samsvar med artikkel 5 nr. 3, er det ved anvendelse av denne artikkel tilstrekkelig at dataene som er lagret elektronisk, er direkte tilgjengelige på stedet der hoveddokumentet for legemiddelovervåkingssystemet oppbevares.

4. I henhold til artikkel 23 nr. 4 i direktiv 2001/83/EF kan vedkommende nasjonale myndighet begrense sin anmodning til å gjelde bestemte deler eller moduler i hoveddokumentet for legemiddelovervåkingssystemet, og innehaveren av markedsføringstillatelsen skal bære kostnadene ved å framlegge en kopi av hoveddokumentet for legemiddelovervåkingssystemet.

5. Vedkommende nasjonale myndighet og Kontoret kan anmode om at innehaveren av markedsføringstillatelsen med jevne mellomrom framlegger en kopi av loggboken nevnt i artikkel 3 nr. 8.

## KAPITTEL II

### *Minstekrav til kvalitetsstyringssystemene for utøvelse av virksomhet i forbindelse med legemiddelovervåking*

#### Avsnitt 1

### **Alminnelige bestemmelser**

#### *Artikkel 8*

### **Kvalitetssystem**

1. Innehavere av markedsføringstillatelse, vedkommende nasjonale myndigheter og Kontoret skal innføre og bruke et hensiktsmessig og effektivt kvalitetssystem for den virksomheten de utøver i forbindelse med legemiddelovervåking.

2. Kvalitetssystemet skal omfatte organisasjonsstruktur, ansvarsområder, framgangsmåter, prosesser og ressurser, hensiktsmessig ressursforvaltning, kontroll av overholdelse av kravene samt dokumentstyring.

3. Kvalitetssystemet skal bygge på følgende virksomhet:

- Kvalitetsplanlegging: innføre strukturer og planlegge integrerte og ensartede prosesser.
- Kvalitetsoverholdelse: utføre oppgaver og ivareta ansvarsområder i samsvar med kvalitetskravene.
- Kvalitetskontroll og -sikring: overvåke og vurdere hvor effektive de innførte strukturer og prosessene er, og hvor effektivt prosessene gjennomføres.

d) Kvalitetsforbedringer: korrigere og forbedre strukturer og prosessene der det er nødvendig.

4. Alle elementer, krav og bestemmelser som er vedtatt for kvalitetssystemet, skal dokumenteres på en systematisk og ryddig måte i form av skriftlige regler og framgangsmåter, for eksempel kvalitetsplaner, -håndbøker og -registre.

5. Alle personer som er involvert i framgangsmåtene og prosessene i de kvalitetssystemene som vedkommende nasjonale myndigheter og Kontoret har innført for utøvelsen av virksomhet i forbindelse med legemiddelovervåkingen, skal være ansvarlige for at disse kvalitetssystemene fungerer som de skal, samt sikre et systematisk kvalitetsarbeid og sørge for at kvalitetssystemet tas i bruk og vedlikeholdes.

#### *Artikkel 9*

### **Resultatindikatorer**

1. Innehaveren av markedsføringstillatelsen, vedkommende nasjonale myndigheter og Kontoret kan bruke resultatindikatorer for kontinuerlig å overvåke at virksomheten i forbindelse med legemiddelovervåkingen utøves på en tilfredsstillende måte,

2. Kontoret kan offentliggjøre en oversikt over resultatindikatorer på grunnlag av en anbefaling fra Komiteen for legemiddelovervåking.

#### Avsnitt 2

### **Minstekrav til kvalitetssystemet for virksomhet i forbindelse med legemiddelovervåking som utøves av innehavere av markedsføringstillatelse**

#### *Artikkel 10*

### **Forvaltning av menneskelige ressurser**

1. Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal ha tilstrekkelig personale til rådighet, med den kompetanse og de kvalifikasjoner som kreves for utøvelse av virksomhet i forbindelse med legemiddelovervåking.

I henhold til første ledd skal innehaveren av markedsføringstillatelsen sikre at den kvalifiserte personen med ansvar for legemiddelovervåkingen har tilegnet seg tilstrekkelig teoretisk og praktisk kunnskap til å kunne utøve virksomhet i forbindelse med legemiddelovervåking. Dersom den kvalifiserte personen ikke har fullført medisinsk grunnutdanning i samsvar med artikkel 24 i europaparlaments- og rådsdirektiv 2005/36/EF av 7. september 2005 om godkjenning av yrkeskvalifikasjoner<sup>(1)</sup>, skal innehaveren av markedsføringstillatelsen sikre av den kvalifiserte personen med ansvar for legemiddelovervåkingen bistås av en person med medisinsk utdanning. Denne bistanden skal være behørig dokumentert.

2. Pliktene til personale med ledelses- og kontrollfunksjoner, herunder den kvalifiserte personen med ansvar for legemiddelovervåkingen, skal være angitt i stillingsbeskrivelsene. Den hierarkiske oppbygningen skal angis i et

<sup>(1)</sup> EUT L 255 av 30.9.2005, s. 22.

organisasjonskart. Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal sikre at den kvalifiserte personen med ansvar for legemiddelovervåkingen har tilstrekkelig myndighet til å påvirke innehaverens kvalitetssystem og virksomhet i forbindelse med legemiddelovervåking.

3. Alt personale som er involvert i utøvelsen av virksomhet i forbindelse med legemiddelovervåking, skal gjennomgå grunn- og videreutdanning i henhold til vedkommendes rolle og ansvarsområder. Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal ta vare på utdanningsplaner og -registre for å dokumentere, vedlikeholde og utvikle personalets kompetanse og stille materialet til rådighet for revisjon eller inspeksjon.

4. Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal gi egnede retningslinjer for de prosessene som skal brukes dersom saken haster, herunder for å opprettholde virksomheten.

#### *Artikkel 11*

##### **Kontroll av overholdelse av krav**

1. Kvalitetssystemet skal inneholde særskilte framgangsmåter og prosesser for å sikre følgende:

- a) At innehaveren av markedsføringstillatelsen kontinuerlig overvåker legemiddelovervåkingsdata, undersøker alternativer for risikominimering og -forebygging og treffer egnede tiltak.
- b) At innehaveren av markedsføringstillatelsen foretar en vitenskapelig vurdering av alle opplysninger om risikoen ved legemidler som nevnt i artikkel 101 nr. 1 annet ledd i direktiv 2001/83/EF.
- c) At det framlegges nøyaktige og kontrollerbare opplysninger om alvorlige og ikke alvorlige bivirkninger i Eudravigilance-databasen innenfor de frister som er fastsatt i artikkel 107 nr. 3 første og annet ledd i direktiv 2001/83/EF.
- d) At de framlagte opplysningene om risikoen ved legemidler, herunder prosesser for å unngå at opplysningene legges inn flere ganger, og for å validere signaler i samsvar med artikkel 21 nr. 2, har den kvalitet, integritet og fullstendighet som kreves.
- e) At innehaveren av markedsføringstillatelsen kommuniserer effektivt med vedkommende nasjonale myndigheter og Kontoret, herunder om nye eller endrede risikoer, hoveddokumentet for legemiddelovervåkingssystemet, risikohåndteringssystemer, risikoreducerende tiltak, periodiske, oppdaterte sikkerhetsrapporter, korrigerende og forebyggende tiltak og studier etter at tillatelse er gitt.
- f) At innehaveren av markedsføringstillatelsen ajourfører preparatinformasjon i lys av vitenskapelig kunnskap, herunder vurderinger og anbefalinger som er offentliggjort via den europeiske legemiddelportalen, og på grunnlag av sin kontinuerlige overvåking av opplysninger som er offentliggjort på den europeiske legemiddelportalen.
- g) At innehaveren av markedsføringstillatelsen sørger for egnet formidling av relevante sikkerhetsopplysninger til helsepersonell og pasienter.

2. En innehaver av markedsføringstillatelse som har satt ut noe av virksomheten i forbindelse med legemiddelovervåking til underleverandører, skal beholde ansvaret for å sikre at det brukes et effektivt kvalitetssystem i forbindelse med disse oppgavene.

#### *Artikkel 12*

##### **Dokumentstyring og oppbevaring av data**

1. Innehavere av markedsføringstillatelse skal registrere alle opplysninger om legemiddelovervåking og sikre at opplysningene håndteres og oppbevares på en måte som muliggjør korrekt rapportering, tolking og kontroll av opplysningene.

Innehavere av markedsføringstillatelse skal innføre et dokumentstyringssystem for alle dokumenter som brukes ved virksomhet i forbindelse med legemiddelovervåking, som sikrer at disse dokumentene kan gjenfinnes, samt at det kan spores hvilke tiltak som er truffet for å undersøke sikkerhetsproblemer, hvilke frister som er satt for disse undersøkelsene, og hvilke beslutninger som er tatt i forbindelse med sikkerhetsproblemer, herunder dato og beslutningsprosess.

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal innføre rutiner som gjør det enklere å spore og følge opp bivirkningsrapporter.

2. Innehavere av markedsføringstillatelse skal sørge for at elementene nevnt i artikkel 2 oppbevares i minst fem år etter at systemet som er beskrevet i hoveddokumentet for legemiddelovervåkingssystemet, er formelt avsluttet av innehaveren av markedsføringstillatelsen.

Legemiddelovervåkingsdata og dokumenter som omhandler hvert enkelt godkjent legemiddel, skal oppbevares så lenge legemiddelet er godkjent, og i minst ti år etter at markedsføringstillatelsen har utløpt. Dokumentene skal imidlertid oppbevares i et lengre tidsrom dersom dette kreves i henhold til unionsretten eller nasjonal lovgivning.

#### *Artikkel 13*

##### **Revisjon**

1. Risikobaserte revisjoner av kvalitetssystemet skal utføres med jevne mellomrom for å sikre at kvalitetssystemet overholder kravene til kvalitetssystemer som er fastsatt i artikkel 8, 10, 11 og 12, og for å fastslå hvor effektivt det er. Disse revisjonene skal utføres av personer som ikke har noen direkte tilknytning til eller ansvar for de forhold eller prosesser som revisjonen gjelder.

2. Korrigerende tiltak, herunder en oppfølgingsrevisjon ved avvik, skal treffes ved behov. En rapport om resultatene av revisjonen skal utarbeides for hver revisjon og oppfølgingsrevisjon. Revisjonsrapporten skal oversendes ledelsen som har ansvaret for de forholdene som revisjonen gjelder. Datoer for og resultater av revisjoner og oppfølgingsrevisjoner skal dokumenteres i samsvar med artikkel 104 nr. 2 annet ledd i direktiv 2001/83/EF.

## Avsnitt 3

**Minstekrav til kvalitetssystemet for virksomhet i forbindelse med legemiddelovervåking som utøves av vedkommende nasjonale myndigheter og Kontoret***Artikkel 14***Forvaltning av menneskelige ressurser**

1. Vedkommende nasjonale myndigheter og Kontoret skal ha tilstrekkelig personale til rådighet med den kompetanse og de kvalifikasjoner som kreves for utøvelse av virksomhet i forbindelse med legemiddelovervåking.

Organisasjonsstrukturen og fordelingen av oppgaver og ansvarsområder skal være klar og, i den grad det er nødvendig, tilgjengelig. Det skal opprettes kontaktpunkter.

2. Alt personale som er involvert i utøvelsen av virksomhet i forbindelse med legemiddelovervåking, skal gjennomgå grunn- og videreutdanning. Vedkommende nasjonale myndigheter og Kontoret skal ta vare på utdanningsplaner og -registre for å dokumentere, vedlikeholde og utvikle personalets kompetanse og stille materialet til rådighet for revisjon.

3. Vedkommende nasjonale myndigheter og Kontoret skal gi sitt personale egnede retningslinjer for prosessene som skal brukes i hastetilfeller, herunder for å opprettholde virksomheten.

*Artikkel 15***Kontroll av overholdelse av krav**

1. Vedkommende nasjonale myndigheter og Kontoret skal innføre særskilte framgangsmåter og prosesser for å nå alle følgende mål:

- Sikre at det foretas en vurdering av kvaliteten av de framlagte legemiddelovervåkingsdataene, herunder at de er fullstendige.
- Sikre at legemiddelovervåkingsdata vurderes og behandles innenfor fristene fastsatt i direktiv 2002/83/EF og forordning (EF) nr. 726/2004.
- Sikre uavhengighet ved utøvelse av virksomhet i forbindelse med legemiddelovervåking.
- Sikre effektiv kommunikasjon mellom vedkommende nasjonale myndigheter og mellom vedkommende nasjonale myndigheter og Kontoret samt med pasienter, helsepersonell, innehavere av markedsføringstillatelse og offentligheten.
- Garantere at vedkommende nasjonale myndigheter og Kontoret underretter hverandre og Kommisjonen om at de har til hensikt å offentliggjøre opplysninger om sikkerheten til et legemiddel som er godkjent i flere medlemsstater, eller et virksomt stoff som inngår i et slikt legemiddel, i samsvar med artikkel 106a i direktiv 2001/83/EF.
- Utføre inspeksjoner, herunder inspeksjoner før tillatelse er gitt.

2. I tillegg til framgangsmåtene nevnt i nr. 1 skal vedkommende nasjonale myndigheter innføre framgangsmåter for innsamling og registrering av opplysninger om alle antatte bivirkninger som oppstår på deres territorium.

3. Kontoret skal innføre framgangsmåter for overvåking av medisinsk litteratur i samsvar med artikkel 27 i forordning (EF) nr. 726/2004.

*Artikkel 16***Dokumentstyring og oppbevaring av data**

1. Vedkommende nasjonale myndigheter og Kontoret skal registrere alle opplysninger om legemiddelovervåking og sikre at opplysningene håndteres og oppbevares på en måte som muliggjør korrekt rapportering, tolking og kontroll av opplysningene.

De skal innføre et dokumentstyringssystem for alle dokumenter som brukes ved virksomhet i forbindelse med legemiddelovervåking, som sikrer at disse dokumentene kan gjenfinnes, samt at det kan spores hvilke tiltak som er truffet for å undersøke sikkerhetsproblemer, hvilke frister som er satt for disse undersøkelsene, og hvilke beslutninger som er tatt i forbindelse med sikkerhetsproblemene, herunder dato og beslutningsprosess.

2. Vedkommende nasjonale myndigheter og Kontoret skal sørge for at vesentlige dokumenter som beskriver legemiddelovervåkingssystemet deres, oppbevares i minst fem år etter at systemet er formelt avsluttet.

Legemiddelovervåkingsdata og dokumenter som omhandler hvert enkelt godkjent legemiddel, skal oppbevares så lenge legemiddelet er godkjent, og i minst ti år etter at markedsføringstillatelsen har utløpt. Dokumentene skal imidlertid oppbevares i et lengre tidsrom dersom dette kreves i henhold til unionsretten eller nasjonal lovgivning.

*Artikkel 17***Revisjon**

1. Risikobaserte revisjoner av kvalitetssystemet skal utføres med jevne mellomrom i samsvar med en felles metodikk for å sikre at kvalitetssystemet overholder kravene fastsatt i artikkel 8, 14 15 og 16, og for å fastslå hvor effektivt det er.

2. Korrigerende tiltak, herunder en oppfølgingsrevisjon ved avvik, skal treffes ved behov. Revisjonsrapporten skal oversendes ledelsen som har ansvaret for de forholdene som revisjonen gjelder. Datoer for og resultater av revisjoner og oppfølgingsrevisjoner skal dokumenteres.

*KAPITTEL III***Minstekrav til overvåking av data i Eudravigilance-databasen***Artikkel 18***Generelle krav**

1. Kontoret og vedkommende nasjonale myndigheter skal samarbeide om overvåkingen av dataene i Eudravigilance-databasen.

2. Innehaverne av markedsføringstillatelse skal overvåke dataene i Eudravigilance-databasen i den grad de har tilgang til denne databasen.

3. Innehaverne av markedsføringstillatelse, vedkommende nasjonale myndigheter og Kontoret skal sikre kontinuerlig overvåking av Eudravigilance-databasen med en hyppighet som står i forhold til fastslått risiko, potensiell risiko og behovet for ytterligere opplysninger.

4. Vedkommende myndighet i hver medlemsstat skal være ansvarlig for overvåking av data som har opprinnelse på medlemsstatens territorium.

#### *Artikkel 19*

##### **Identifisering av endrede og nye risikoe**

1. Identifisering av nye eller endrede risikoe skal bygge på påvisning og analyse av signalene som gjelder et legemiddel eller et virksomt stoff.

I dette kapittel menes med «signal» opplysninger fra én eller flere kilder, herunder observasjoner og forsøk som antyder at det finnes en mulig årsakssammenheng eller et nytt aspekt ved en kjent forbindelse mellom et inngrep og en hendelse, eller et sett av tilknyttede hendelser, uønskede eller fordelaktige, som vurderes som sannsynlige nok til at kontrolltiltak er berettiget.

Ved overvåking av data i Eudravigilance-databasen skal bare signaler som er knyttet til en bivirkning, tas i betraktning.

2. Påvisning av et signal skal bygge på en tverrfaglig tilnærming. Signalpåvisning innenfor Eudravigilance-databasen skal utfylles med statistisk analyse dersom det er relevant. Etter samråd med Komiteen for legemiddelovervåking kan Kontoret offentliggjøre en oversikt over medisinske hendelser som må tas i betraktning ved påvisning av et signal.

#### *Artikkel 20*

##### **Metodikk for påvisning av et signals beviskraft**

1. Vedkommende nasjonale myndigheter, innehavere av markedsføringstillatelse og Kontoret skal fastsette et signals beviskraft ved å bruke en anerkjent metodikk som tar hensyn til klinisk relevans, forbindelsens kvantitative styrke, dataenes sammenheng, forholdet mellom eksponering og respons, biologisk sannsynlighet, forsøksresultater, mulige analogier samt dataenes egenskaper og kvalitet.

2. Ved prioritering av signaler kan ulike faktorer tas i betraktning, særlig opplysninger om hvorvidt forbindelsen eller legemiddelet er nytt, faktorer knyttet til reaksjonens alvorlighetsgrad og faktorer knyttet til dokumentering av rapporter i Eudravigilance-databasen.

3. Komiteen for legemiddelovervåking skal regelmessig vurdere metodikken som brukes, og offentliggjøre anbefalinger dersom det er relevant.

#### *Artikkel 21*

##### **Signalhåndtering**

1. Signalhåndteringen skal omfatte følgende virksomhet: signalpåvisning, signalvalidering, signalbekreftelse, signalanalyse og -prioritering, signalvurdering og anbefalinger om tiltak.

I denne artikkel menes med «signalvalidering» prosessen med å vurdere data som støtter det påviste signalet, for å kontrollere at den tilgjengelige dokumentasjonen inneholder tilstrekkelig belegg for at det finnes en ny mulig årsakssammenheng eller et nytt aspekt ved en kjent forbindelse, og at videre analyse av signalet derfor er berettiget.

2. Dersom en innehaver av en markedsføringstillatelse påviser et nytt signal ved overvåking av Eudravigilance-databasen, skal det valideres, og Kontoret og vedkommende nasjonale myndigheter skal underrettes.

3. Dersom det anses at et validert signal krever ytterligere analyse, skal det bekreftes så snart som mulig og senest 30 dager etter at det er mottatt, på følgende måte:

- a) Dersom signalet gjelder et legemiddel som er godkjent i samsvar med direktiv 2001/83/EF, skal det bekreftes av vedkommende myndighet i en medlemsstat der legemiddelet markedsføres, eller i en ansvarlig medlemsstat eller en medansvarlig medlemsstat utnevnt i samsvar med artikkel 22 nr. 1.
- b) Dersom signalet gjelder et legemiddel som er godkjent i samsvar med forordning (EF) nr. 726/2004, skal det bekreftes av Kontoret i samarbeid med medlemsstatene.

Ved analyse av det validerte signalet kan vedkommende nasjonale myndigheter og Kontoret ta i betraktning andre tilgjengelige opplysninger om legemiddelet.

Dersom signalets validitet ikke er bekreftet, skal det rettes særlig oppmerksomhet mot ikke-bekreftede signaler som gjelder et legemiddel, dersom disse signalene etterfølges av nye signaler som gjelder samme legemiddel.

4. Uten at det berører nr. 2 og 3 skal vedkommende nasjonale myndigheter og Kontoret validere og bekrefte ethvert signal som de har påvist i forbindelse med sin kontinuerlige overvåking av Eudravigilance-databasen.

5. Ethvert bekreftet signal skal innføres i springssystemet som forvaltes av Kontoret, og skal oversendes til Komiteen for legemiddelovervåking for innledende analyse og prioritering av signaler i samsvar med artikkel 107h nr. 2 i direktiv 2001/83/EF og artikkel 28a nr. 2 i forordning (EF) nr. 726/2004.

6. Kontoret skal umiddelbart underrette berørte innehavere av markedsføringstillatelse om de konklusjoner Komiteen for legemiddelovervåking har kommet fram til med hensyn til vurderingen av bekreftede signaler.



### Artikkel 22

#### Arbeidsdeling ved signalhåndtering

1. For legemidler som er godkjent i samsvar med direktiv 2001/83/EF i mer enn én medlemsstat, og for virksomme stoffer som inngår i flere legemidler som det er utstedt minst én markedsføringstillatelse for i samsvar med direktiv 2001/83/EF, kan medlemsstatene i samordningsgruppen nevnt i artikkel 27 i direktiv 2001/83/EF beslutte å utnevne en ansvarlig medlemsstat og, dersom det er relevant, en medansvarlig medlemsstat. Enhver slik utnevning skal vurderes på nytt minst hvert fjerde år.

Den ansvarlige medlemsstaten skal overvåke Eudravigilance-databasen og validere og bekrefte signaler i samsvar med artikkel 21 nr. 3 og 4 på vegne av de andre medlemsstatene. Medlemsstaten som er utnevnt som medansvarlig, skal bistå ansvarlig medlemsstat i å utføre oppgavene.

2. Ved utnevning av en ansvarlig medlemsstat og, dersom det er relevant, en medansvarlig medlemsstat kan samordningsgruppen ta hensyn til om en medlemsstat fungerer som rapporterende medlemsstat i samsvar med artikkel 28 nr. 1 i direktiv 2001/83/EF, eller som rapportør for vurderingen av periodiske, oppdaterte sikkerhetsrapporter i samsvar med artikkel 107e i nevnte direktiv.

3. Kontoret skal på den europeiske legemiddelportalen offentliggjøre en oversikt over de virksomme stoffene som er omfattet av arbeidsdeling i samsvar med denne artikkel, og hvilken ansvarlig medlemsstat og medansvarlig medlemsstat som er utnevnt til å overvåke disse stoffene i Eudravigilance-databasen.

4. Uten at det berører nr. 1 skal alle medlemsstater fortsatt ha ansvar for overvåkingen av data i Eudravigilance-databasen i samsvar med artikkel 107h nr. 1 bokstav c) og artikkel 107h nr. 3 i direktiv 2001/83/EF.

5. For legemidler som er godkjent i samsvar med forordning (EF) nr. 726/2004, skal Kontoret bistå i overvåkingen av data i Eudravigilance-databasen av rapportøren som er utnevnt av Komiteen for legemiddelovervåking i samsvar med artikkel 62 nr. 1 i forordning (EF) nr. 726/2004.

### Artikkel 23

#### Støtte til signalpåvisning

Kontoret skal støtte overvåkingen av Eudravigilance-databasen ved å gi vedkommende nasjonale myndigheter tilgang til følgende opplysninger:

- Data og statistiske rapporter som gjør det mulig å vurdere alle bivirkninger som er rapportert til Eudravigilance-databasen i forbindelse med et virksomt stoff eller et legemiddel.
- Spesialtilpassede forespørslers til støtte for vurderingen av sikkerhetsrapporter for enkelttilfeller og rekker av tilfeller.

c) Spesialtilpasset gruppering og stratifisering av data som gjør det mulig å identifisere pasientgrupper med høyere risiko for bivirkninger eller med risiko for en mer alvorlig bivirkning.

d) Statistiske metoder for signalpåvisning.

Kontoret skal også sikre at innehavere av markedsføringstillatelse bistår i sin overvåking av Eudravigilance-databasen.

### Artikkel 24

#### Revisjonsspor for signalpåvisning

1. Vedkommende nasjonale myndigheter og Kontoret skal oppbevare et revisjonsspor for sin signalpåvisningsvirksomhet i Eudravigilance-databasen og for relevante forespørslers og resultatene av disse.

2. Revisjonssporet skal gjøre det mulig å spore hvordan signalene er påvist, og hvordan validerte og bekreftede signaler er vurdert.

### KAPITTEL IV

#### Bruk av terminologi, formater og standarder

### Artikkel 25

#### Bruk av internasjonalt anerkjent terminologi

1. Ved klassifisering, gjenfinning, presentasjon, risiko-nyttevurdering samt elektronisk utveksling og formidling av opplysninger om legemiddelovervåking og legemidler skal medlemsstater, innehavere av markedsføringstillatelse og Kontoret benytte følgende terminologi:

a) Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) utarbeidet av Den internasjonale konferanse om harmonisering av tekniske krav til registrering av legemidler for mennesker (ICH), tverrfaglig tema M1.

b) Listene over standardtermer offentliggjort av Kommisjonen for den europeiske farmakopé.

c) Terminologien fastsatt i EN ISO 11615:2012 Helseinformatikk – Identifisering av medisinske produkter – Dataelementer og strukturer for unik identifisering og utveksling av regulert produktinformasjon om legemidler (ISO/FDIS 11615:2012).

d) Terminologien fastsatt i EN ISO 11616:2012 Helseinformatikk – Identifisering av medisinske produkter – Dataelementer og strukturer for unik identifisering og utveksling av regulert farmasøytisk produktinformasjon (ISO/FDIS 11616:2012).

- e) Terminologien fastsatt i EN ISO 11238:2012 Helseinformatikk – Identifisering av medisinske produkter – Dataelementer og strukturer for unik identifisering og utveksling av regulert informasjon om stoffer (ISO/FDIS 11238:2012).
- f) Terminologien fastsatt i EN ISO 11239:2012 Helseinformatikk – Identifisering av medisinske produkter – Dataelementer og strukturer for unik identifisering og utveksling av regulert informasjon om farmasøytiske doseringsformer, presentasjonsenheter, administrasjonsruter og emballasje (ISO/FDIS 11239:2012).
- g) Terminologien fastsatt i EN ISO 11240:2012 Helseinformatikk – Identifisering av medisinske produkter – Dataelementer og strukturer for unik identifisering og utveksling av måleenheter (ISO/FDIS 11240:2012).

2. Medlemsstater, vedkommende nasjonale myndigheter eller innehavere av markedsføringstillatelse skal anmode Den internasjonale konferanse om harmonisering av tekniske krav til registrering av legemidler for mennesker, Kommissjonen for den europeiske farmakopé, Den europeiske standardiseringsorganisasjon (CEN) eller Den internasjonale standardiseringsorganisasjon (ISO) om å tilføye en ny term i terminologien nevnt i nr. 1 dersom det er nødvendig. I slike tilfeller skal Kontoret underrettes.

3. Medlemsstater, innehavere av markedsføringstillatelse og Kontoret skal overvåke bruken av terminologien nevnt i nr. 1 enten systematisk eller ved hjelp av regelmessige stikkprøver.

#### *Artikkel 26*

##### **Bruk av internasjonalt anerkjente formater og standarder**

1. Ved beskrivelse, gjenfinning, presentasjon, risiko-nyttvurdering samt elektronisk utveksling og formidling av opplysninger om legemiddelovervåking og legemidler skal vedkommende nasjonale myndigheter, innehavere av markedsføringstillatelse og Kontoret benytte følgende formater og standarder:

- a) Extended Eudragilance Medicinal Product Report Message (XEVPRM), som er det formatet Kontoret har offentliggjort for elektronisk oversending av opplysninger om alle legemidler for mennesker som er godkjent i Unionen i samsvar med artikkel 57 nr. 2 annet ledd 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. Med hensyn til nr. 1 kan vedkommende nasjonale myndigheter, innehavere av markedsføringstillatelse og Kontoret også bruke følgende formater og standarder:

- a) EN ISO 27953-2:2011 Helseinformatikk – Sikkerhetsrapporter for enkelttilfeller (ICSR) i overvåking av legemiddelbivirkninger – Del 2 Krav til rapportering om legemidler for mennesker for ICSR (ISO 27953-2:2011).
- b) EN ISO 11615:2012 Helseinformatikk – Identifisering av medisinske produkter – Dataelementer og strukturer for unik identifisering og utveksling av regulert produktinformasjon om legemidler (ISO/FDIS 11615:2012).
- c) EN ISO 11616:2012 Helseinformatikk – Identifisering av medisinske produkter – Dataelementer og strukturer for unik identifisering og utveksling av regulert farmasøytisk produktinformasjon (ISO/FDIS 11616:2012).
- d) EN ISO 11238:2012 Helseinformatikk – Identifisering av medisinske produkter – Dataelementer og strukturer for unik identifisering og utveksling av regulert informasjon om stoffer (ISO/FDIS 11238:2012).
- e) EN ISO 11239:2012 Helseinformatikk – Identifisering av medisinske produkter – Dataelementer og strukturer for unik identifisering og utveksling av regulert informasjon om farmasøytiske doseringsformer, presentasjonsenheter, administrasjonsruter og emballasje (ISO/FDIS 11239:2012)
- f) EN ISO 11240:2012 Helseinformatikk – Identifisering av medisinske produkter – Dataelementer og strukturer for unik identifisering og utveksling av måleenheter (ISO/FDIS 11240:2012).

## KAPITTEL V

**Oversending av rapporter om antatte bivirkninger**

## Artikkel 27

**Sikkerhetsrapporter om enkelttilfeller**

Sikkerhetsrapporter om enkelttilfeller skal brukes til rapportering til Eudravigilance-databasen om antatte bivirkninger av et legemiddel som oppstår hos en enkelt pasient på et bestemt tidspunkt.

## Artikkel 28

**Innholdet i sikkerhetsrapporter om enkelttilfeller**

1. Medlemsstater og innehavere av markedsføringstillatelse skal sikre at sikkerhetsrapporter om enkelttilfeller er så fullstendige som mulig, og skal oversende ajourføringer av disse rapportene til Eudravigilance-databasen på en nøyaktig og pålitelig måte.

Ved rapportering som haster, skal sikkerhetsrapporten omfatte minst én identifiserbar rapportør, én identifiserbar pasient, én antatt bivirkning og de berørte legemidlene.

2. Medlemsstater og innehavere av markedsføringstillatelse skal registrere de opplysninger som er nødvendige for å innhente oppfølgingsopplysninger om sikkerhetsrapporter om enkelttilfeller. Oppfølgingen av rapportene skal dokumenteres på en tilfredsstillende måte.

3. Ved rapportering av antatte bivirkninger skal medlemsstatene og innehaverne av markedsføringstillatelse framlegge alle tilgjengelige opplysninger om hvert enkelttilfelle, herunder følgende:

- a) Administrative opplysninger: rapporttype, dato og et internasjonalt entydig identifikasjonsnummer for tilfellet samt entydig avsenderidentifikasjon og avsenderstype, nøyaktig dato for første mottak av rapporten fra kilden og for mottak av de nyeste opplysningene, andre identifikatorer og deres kilder samt henvisninger til ytterligere tilgjengelige dokumenter som avsenderen av sikkerhetsrapporten har, dersom dette er relevant.
- b) Litteraturhenvisninger i samsvar med «Vancouver-stilen» utviklet av International Committee of Medical Journal Editors<sup>(1)</sup> for bivirkninger rapportert i internasjonal litteratur, herunder et omfattende sammendrag av artikkelen på engelsk.
- c) Studietype, studienavn og sponsorens studienummer eller studiens registreringsnummer for rapporter fra studier som ikke omfattes av europaparlaments- og rådsdirektiv 2001/20/EF av 4. april 2001 om tilnærming av medlemsstatenes lover og forskrifter om bruk av god klinisk praksis

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

ved gjennomføring av kliniske prøvinger av legemidler for mennesker<sup>(2)</sup>.

- d) Opplysninger om primærkilde(r): opplysninger som identifiserer rapportøren, herunder bostedsstat og faglige kvalifikasjoner.
- e) Opplysninger som identifiserer pasienten (og forelderens dersom rapporten omfatter foreldre og barn), herunder alder ved første reaksjon, aldersgruppe, tidspunkt i svangerskapet da reaksjonen/hendelsen ble observert i fosteret, vekt, høyde eller kjønn, dato for siste menstruasjon og/eller tidspunkt i svangerskapet da eksponeringen fant sted.
- f) Relevant sykehistorie og samtidige sykdommer.
- g) Navnet, som definert i artikkel 1 nr. 20 i direktiv 2001/83/EF, på legemiddelet eller legemidlene som antas å være knyttet til forekomsten av bivirkningen, herunder interagerende legemidler eller, dersom navnet ikke er kjent, det eller de virksomme stoffene og eventuelt andre egenskaper som gjør det mulig å identifisere legemiddelet, herunder navnet på innehaveren av markedsføringstillatelsen, nummeret på markedsføringstillatelsen, landet der markedsføringstillatelsen er utstedt, legemiddelform og tilførselsveier (for forelder), indikasjoner for bruk i tilfellet, tilført dose, start- og sluttdato for tilførsel, tiltak utført i forbindelse med legemiddelet, virkningen ved seponering og provokasjon av legemidlene som er under mistanke.
- h) For biologiske legemidler, produksjonsnummeret.
- i) Legemidler som tilføres samtidig, identifisert i samsvar med bokstav g), som ikke mistenkes for å være knyttet til forekomsten av bivirkningen og tidligere behandling med legemidler av pasienten (og forelderens), dersom det er relevant.
- j) Opplysninger om antatte bivirkninger: start- og sluttdato for de antatte bivirkningene eller varighet, alvorlighetsgrad, utfallet av de antatte bivirkningene ved siste observasjon, tidsintervall mellom tilførsel av legemiddelet og bivirkningens start, de ord eller uttrykk den opprinnelige rapportøren brukte for å beskrive reaksjonen(e), samt medlemsstat eller tredjestat der den antatte bivirkningen forekommer.
- k) Resultater av prøver og framgangsmåter som er relevante for undersøkelsen av pasienten.
- l) Dødsdato og dødsårsak, herunder årsaker fastsatt ved obduksjon, dersom pasienten er død.
- m) En beskrivelse av tilfellet, dersom det er mulig, som omfatter alle relevante opplysninger om enkelttilfeller, med unntak av ikke-alvorlige bivirkninger.
- n) Årsaker til at en sikkerhetsrapport om et enkelttilfelle er blitt annullert eller endret.

<sup>(2)</sup> EFT L 121 av 1.5.2001, s. 34.

Med hensyn til bokstav b) skal den innehaveren av markedsføringstillatelse som oversendte den innledende rapporten, på anmodning fra Kontoret framlegge en kopi av den relevante artikkelen, idet det tas hensyn til opphavsrettslige begrensninger, samt en oversettelse av hele artikkelen til engelsk.

Med hensyn til bokstav h) skal det finnes en oppfølgingsprosedyre for å innhente produktionsnummeret dersom dette ikke er oppført i den innledende rapporten.

Med hensyn til bokstav m) skal opplysningene framlegges i en logisk rekkefølge som er kronologisk slik pasienten opplevde hendelsene, herunder klinisk forløp, behandlingstiltak, utfall og oppfølgingsopplysninger; eventuelle relevante obduksjonsfunn eller funn post mortem skal også oppsummeres i beskrivelsen.

4. Dersom antatte bivirkninger rapporteres på et annet offisielt unionsspråk enn engelsk, skal den opprinnelige teksten i sin fulle ordlyd og et sammendrag av denne framlegges på engelsk av innehaveren av markedsføringstillatelsen.

Medlemsstater kan framlegge beskrivelser av tilfeller på sitt offisielle språk. Når det gjelder slike rapporter, skal det framlegges oversettelser dersom Kontoret eller andre medlemsstater anmoder om dette for å vurdere mulige signaler.

Engelsk skal benyttes ved rapportering av antatte bivirkninger som har opprinnelse utenfor Unionen.

#### *Artikkel 29*

### **Format ved elektronisk oversending av rapporter om antatte bivirkninger**

Medlemsstater og innehavere av markedsføringstillatelse skal bruke formatene fastsatt i artikkel 26 og terminologien fastsatt i artikkel 25 ved elektronisk oversending av rapporter om antatte bivirkninger.

#### *KAPITTEL VI*

### **Risikohåndteringsplaner**

#### *Artikkel 30*

### **Innholdet i risikohåndteringsplanene**

1. Risikohåndteringsplanen som er utarbeidet av innehaveren av markedsføringstillatelsen, skal inneholde følgende elementer:

- En identifisering eller beskrivelse av de berørte legemidlenes sikkerhetsprofil.
- En angivelse av hvordan de berørte legemidlenes sikkerhetsprofil kan beskrives ytterligere.
- Dokumentasjon av tiltak for å forhindre eller minimere risikoene knyttet til legemiddelet, herunder en vurdering av disse inngrepenes effektivitet.
- Dokumentasjon av forpliktelser som skal oppfylles etter at tillatelse er gitt, og som var et vilkår for markedsførings-tillatelsen.

2. Legemidler som inneholder samme virksomme stoff og tilhører samme innehaver av markedsføringstillatelse, kan, dersom det er relevant, være omfattet av samme risikohåndteringsplan.

3. Dersom en risikohåndteringsplan viser til studier etter at tillatelse er gitt, skal det angis om disse studiene er innledet,

gjennomført eller finansiert av innehaveren av markedsførings-tillatelsen frivillig eller i samsvar med forpliktelser pålagt av vedkommende nasjonale myndigheter, Kontoret eller Kommisjonen. Alle forpliktelser som skal oppfylles etter at tillatelse er gitt, skal oppføres i sammendraget av risikohåndteringsplanen sammen med en frist.

#### *Artikkel 31*

### **Sammendrag av risikohåndteringsplanen**

1. Det sammendraget av risikohåndteringsplanen som skal offentliggjøres i samsvar med artikkel 106 bokstav c) i direktiv 2001/83/EF og artikkel 26 nr. 1 bokstav c) i forordning (EF) nr. 726/2004, skal omfatte de viktigste elementene i risikohåndteringsplanen, med særlig vekt på risikoreducerende tiltak og, når det gjelder sikkerhetsspesifikasjonene for det berørte legemiddelet, viktige opplysninger om mulige og påviste risikoer samt manglende opplysninger.

2. Dersom en risikohåndteringsplan berører mer enn ett legemiddel, skal det framlegges et eget sammendrag av risikohåndteringsplanen for hvert legemiddel.

#### *Artikkel 32*

### **Ajourføring av risikohåndteringsplanen**

1. Dersom innehaveren av markedsføringstillatelsen ajourfører en risikohåndteringsplan, skal den ajourførte risikohåndteringsplanen oversendes vedkommende nasjonale myndigheter eller Kontoret, alt etter hva som er relevant. Etter avtale med vedkommende nasjonale myndigheter eller Kontoret, alt etter hva som er relevant, kan innehaveren av markedsførings-tillatelsen oversende bare de modulene som er berørt av ajourføringen. Om nødvendig skal innehaveren av markedsførings-tillatelsen framlegge et ajourført sammendrag av risikohåndteringsplanen for vedkommende myndigheter eller Kontoret.

2. Hver framlegging av risikohåndteringsplanen skal ha et eget versjonsnummer og være datert.

#### *Artikkel 33*

### **Format for risikohåndteringsplanen**

Risikohåndteringsplanen skal ha formatet fastsatt i vedlegg I.

#### *KAPITTEL VII*

### **Periodiske, oppdaterte sikkerhetsrapporter**

#### *Artikkel 34*

### **Innholdet i periodiske, oppdaterte sikkerhetsrapporter**

1. Den periodiske, oppdaterte sikkerhetsrapporten skal bygge på alle tilgjengelige data, og det skal legges vekt på nye opplysninger som har framkommet etter siste frist for innlemming av data i den siste periodiske, oppdaterte sikkerhetsrapporten.

2. Den periodiske, oppdaterte sikkerhetsrapporten skal inneholde et nøyaktig anslag over populasjonen som eksponeres for legemiddelet, herunder alle data om omfanget av salg eller resepter. Dette anslaget over eksponeringen skal ledsages av en kvalitativ og kvantitativ analyse av den faktiske bruken, som skal angi, dersom det er relevant, hvordan faktisk bruk avviker fra angitt bruk, på grunnlag av alle data som er tilgjengelige for innehaveren av markedsføringstillatelsen, herunder resultater av observasjonsstudier og studier av legemiddelbruken.

3. Den periodiske, oppdaterte sikkerhetsrapporten skal inneholde resultatene av vurderinger av effektiviteten av risikoreduserende tiltak som er relevante for nytte-risiko-vurderingen.

4. Innehavere av markedsføringstillatelse skal ikke være pålagt systematisk å føre detaljerte fortegnelser over enkelttilfeller, med beskrivelser av tilfellene, i den periodiske, oppdaterte sikkerhetsrapporten. De skal imidlertid inkludere tilfellebeskrivelsene i den relevante risikovurderingsdelen i den periodiske, oppdaterte sikkerhetsrapporten dersom disse er viktige for den vitenskapelige analysen av et signal eller et sikkerhetsproblem i den relevante sikkerhetsvurderingsdelen.

5. På grunnlag av vurderingen av de samlede sikkerhetsdataene og risiko-nytte-analysen skal innehaveren av markedsføringstillatelsen trekke konklusjoner i den periodiske, oppdaterte sikkerhetsrapporten om behovet for endringer og/eller tiltak, herunder konsekvenser for den godkjente preparatomtalen for det legemiddelet eller de legemidlene sikkerhetsrapporten gjelder.

6. Med mindre annet er angitt i oversikten over Unionens referansedatoer og hyppighet av framlegging nevnt i artikkel 107c i direktiv 2001/83/EF eller er avtalt med vedkommende nasjonale myndigheter eller Kontoret, alt etter hva som er relevant, skal det utarbeides én periodisk, oppdatert sikkerhetsrapport for alle legemidler som inneholder samme virksomme stoff og tilhører samme innehaver av markedsføringstillatelse. Den periodiske, oppdaterte sikkerhetsrapporten skal omfatte alle indikasjoner, tilførselsveier, doseringsformer og tilførselsplaner, uavhengig av om de er godkjent under et annet navn og ved hjelp av særskilte framgangsmåter. Dersom det er relevant, skal data i forbindelse med en bestemt indikasjon, doseringsform, tilførselsvei eller tilførselsplan framlegges i en egen del i den periodiske, oppdaterte sikkerhetsrapporten, og eventuelle sikkerhetsproblemer skal behandles på grunnlag av dette.

7. Med mindre annet er angitt i oversikten over Unionens referansedatoer og hyppighet av framlegging nevnt i artikkel 107c i direktiv 2001/83/EF, og dersom stoffet som den periodiske, oppdaterte sikkerhetsrapporten omhandler, også er godkjent som en bestanddel i et kombinasjonspreparat, skal innehaveren av markedsføringstillatelsen enten oversende en egen rapport for den kombinasjonen av virksomme stoffer som er godkjent for samme innehaver av markedsføringstillatelse, med kryssreferanser til rapportene for de enkelte stoffene, eller gi opplysninger om kombinasjonen i rapporten for ett av stoffene.

#### Artikkel 35

##### Format for periodiske, oppdaterte sikkerhetsrapporter

1. Elektroniske periodiske, oppdaterte sikkerhetsrapporter skal framlegges i formatet fastsatt i vedlegg II.
2. Kontoret kan offentliggjøre maler for modulene fastsatt i vedlegg II.

#### KAPITTEL VIII

##### Sikkerhetsstudier etter at tillatelse er gitt

#### Artikkel 36

##### Virkeområde

1. Dette kapittel får anvendelse på observasjonsstudier av sikkerhet etter at tillatelse er gitt, som innledes, gjennomføres eller finansieres av en innehaver av markedsføringstillatelse i samsvar med forpliktelser pålagt av vedkommende nasjonale myndighet, Kontoret eller Kommissjonen i samsvar med artikkel 21a og 22a i direktiv 2001/83/EF og artikkel 10 og 10a i forordning (EF) nr. 726/2004.

2. Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal framlegge studieprotokollen, sammendraget av studiens sluttrapport samt studiens sluttrapport i samsvar med artikkel 107n og 107p i direktiv 2001/83/EF på engelsk, med unntak av studier som skal utføres i bare én medlemsstat som krever studien gjennomført i samsvar med artikkel 22a i direktiv 2001/83/EF. For sistnevnte studier skal innehaveren av markedsføringstillatelsen framlegge en engelsk oversettelse av tittelen på og sammendraget av studieprotokollen samt en engelsk oversettelse av sammendraget av studiens sluttrapport.

3. Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal sikre at alle opplysninger om studier behandles og oppbevares på en måte som gjør det mulig å rapportere, tolke og kontrollere disse opplysningene på en riktig måte, og som sikrer at forsøkspersonenes journaler forblir fortrolige. Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal sikre at analysedatasettet og statistikkprogrammer som brukes til å generere data som innlemmes i studiens sluttrapport, lagres elektronisk og er tilgjengelige for revisjon og inspeksjon.

4. Kontoret kan offentliggjøre egnede maler for protokollen, sammendraget og studiens sluttrapport.

#### Artikkel 37

##### Definisjoner

I dette kapittel menes med

- 1) «datainnsamlingens start» datoen da opplysningene om den første personen i studien første gang registreres i datasettet for studien, eller, ved sekundær bruk av data, datoen da datauttrekkingen starter,
- 2) «datainnsamlingens slutt» datoen da analysedatasettet gjøres tilgjengelig i sin helhet.

#### Artikkel 38

##### Format for sikkerhetsstudier etter at tillatelse er gitt

Protokoller, sammendrag og sluttrapporter for observasjonsstudier av sikkerhet etter at tillatelse er gitt, skal framlegges i formatet fastsatt i vedlegg III.

*KAPITTEL IX***Sluttbestemmelser***Artikkel 39***Vern av personopplysninger**

Denne forordning får anvendelse uten at det berører de forpliktelsene vedkommende nasjonale myndigheter og innehavere av markedsføringstillatelse har i forbindelse med behandling av personopplysninger i henhold til direktiv 95/46/EF, eller Kontorets forpliktelser i forbindelse med behandling av personopplysninger i henhold til forordning (EF) nr. 45/2001.

*Artikkel 40***Overgangsbestemmelser**

1. Den forpliktelsen innehavere av markedsføringstillatelse, vedkommende nasjonale myndigheter og Kontoret har til å

bruke terminologien fastsatt i artikkel 25 bokstav c)–g), får anvendelse fra 1. juli 2016.

2. Artikkel 26 nr. 2 får anvendelse fra 1. juli 2016.

3. Den forpliktelsen innehaveren av markedsføringstillatelsen har til å overholde formatet og innholdet fastsatt i artikkel 29–38, får anvendelse fra 10. januar 2013.

*Artikkel 41***Ikrafttredelse og anvendelse**

Denne forordning trer i kraft den 20. dagen etter at den er kunngjort i *Den europeiske unions tidende*.

Den får anvendelse fra 10. juli 2012.

Denne forordning er bindende i alle deler og kommer direkte til anvendelse i alle medlemsstater.

Utfærdiget i Brussel 19. juni 2012.

*For Kommisjonen*

José Manuel BARROSO

*President*

*VEDLEGG I***Risikohåndteringsplaner***Format for risikohåndteringsplanen*

Risikohåndteringsplanen skal bestå av følgende moduler:

- Del I: Legemiddeloversikt
  - Del II: Sikkerhetsspesifikasjon
    - Modul SI: Epidemiologi for indikasjoner og målpopulasjoner
    - Modul SII: Ikke-klinisk del av sikkerhetsspesifikasjonen
    - Modul SIII: Eksponering ved kliniske prøvinger
    - Modul SIV: Populasjoner som ikke undersøkes ved kliniske prøvinger
    - Modul SV: Erfaringer etter at tillatelse er gitt
    - Modul SVI: Ytterligere EU-krav til sikkerhetsspesifikasjonen
    - Modul SVII: Identifiserte og mulige risikoer
    - Modul SVIII: Sammendrag av sikkerhetsproblemer
  - Del III: Legemiddelovervåkingsplan (herunder sikkerhetsstudier etter at tillatelse er gitt)
  - Del IV: Planer for virkningsstudier etter at tillatelse er gitt
  - Del V: Risikoreduserende tiltak (herunder en vurdering av deres effektivitet)
  - Del VI: Sammendrag av risikohåndteringsplanen
  - Del VII: Vedlegg
-

## VEDLEGG II

**Format for elektroniske periodiske, oppdaterte sikkerhetsrapporter**

Den periodiske, oppdaterte sikkerhetsrapporten skal bestå av følgende moduler:

Del I Tittelside med signatur

Del II Sammendrag

Del III Innholdsfortegnelse

1. Innledning
2. Status for markedsføringstillatelsen på verdensplan
3. Tiltak som av sikkerhetshensyn er utført i rapporteringsperioden
4. Endringer i referansesikkerhetsopplysningene
5. Antatt eksponering og antatte bruksmønstre
  - 5.1. Forsøkspersonens kumulative eksponering under kliniske prøvinger
  - 5.2. Pasientens kumulative eksponering og pasientens eksponering i rapporteringsperioden på grunnlag av markedsføringserfaring
6. Data i oversiktstabeller
  - 6.1. Referanseopplysninger
  - 6.2. Kumulative oversiktstabeller over alvorlige bivirkninger fra kliniske prøvinger
  - 6.3. Kumulative oversiktstabeller og oversiktstabeller for rapporteringsperioden fra datakilder etter markedsføring
7. Sammendrag av viktige funn fra kliniske prøvinger i løpet av rapporteringsperioden.
  - 7.1. Fullførte kliniske prøvinger
  - 7.2. Pågående kliniske prøvinger
  - 7.3. Langsiktig oppfølging
  - 7.4. Annen terapeutisk bruk av legemiddelet
  - 7.5. Nye sikkerhetsdata om kombinasjonsbehandlinger
8. Funn fra observasjonsstudier
9. Opplysninger fra andre kliniske prøvinger og kilder
10. Ikke-kliniske data
11. Litteratur
12. Andre periodiske rapporter
13. Uteblitt virkning ved kontrollerte kliniske prøvinger
14. Sent innkomne opplysninger



15. Oversikt over signaler: nye, pågående eller avsluttede
  16. Vurdering av signaler og risikoer
    - 16.1. Sammendrag av sikkerhetsproblemer
    - 16.2. Signalvurdering
    - 16.3. Vurdering av risikoer og nye opplysninger
    - 16.4. Risikobeskrivelse
    - 16.5. Effektiviteten av risikoreducerende tiltak (dersom det er relevant)
  17. Vurdering av fordeler
    - 17.1. Viktige referanseopplysninger om virkning og effektivitet
    - 17.2. Nye opplysninger om virkning og effektivitet
    - 17.3. Beskrivelse av fordeler
  18. Integrert nytte-risiko-analyse for godkjente indikasjoner
    - 18.1. Nytte-risiko-forholdet i sammenheng – medisinske behov og viktige alternativer
    - 18.2. Vurdering av nytte-risiko-analysen
  19. Konklusjoner og tiltak
  20. Vedlegg til den periodiske, oppdaterte sikkerhetsrapporten
-

## VEDLEGG III

**Protokoller, sammendrag og sluttrapper for sikkerhetsstudier etter at tillatelse er gitt***1. Format for studieprotokollen*

1. Tittel: informativ tittel som inneholder en allment brukt term som angir studiens utforming og berørt legemiddel, stoff eller legemiddelklasse, samt en undertittel med versjonsnummer og dato for siste versjon.
2. Innehaver av markedsføringstillatelsen.
3. Ansvarlige parter, herunder en oversikt over alle samarbeidende institusjoner og andre relevante forsøkssteder.
4. Sammendrag: frittstående oppsummering av studieprotokollen, herunder følgende underavsnitt:
  - a) Tittel med undertitler, herunder versjon og dato for protokollen samt hovedforfatterens navn og organisasjonstilknytning.
  - b) Begrunnelse og bakgrunn.
  - c) Forskningsspørsmål og -mål.
  - d) Studiens utforming.
  - e) Populasjon.
  - f) Variabler.
  - g) Datakilder
  - h) Studiens størrelse.
  - i) Dataanalyse.
  - j) Milepæler.
5. Endringer og ajourføringer: enhver vesentlig endring og ajourføring av studieprotokollen etter at datainnsamlingen har startet, herunder en begrunnelse for endringen eller ajourføringen, dato for endringen og en henvisning til protokollen der endringen er gjort.
6. Milepæler: tabell med planlagte datoer for følgende milepæler:
  - a) Datainnsamlingens start.
  - b) Datainnsamlingens slutt.
  - c) Framdriftsrapporter som nevnt i artikkel 107m nr. 5 i direktiv 2001/83/EF.
  - d) Foreløpige rapporter om resultatene fra studien, dersom det er relevant.
  - e) Sluttrapport om resultatene fra studien.
7. Begrunnelse og bakgrunn: beskrivelse av den sikkerhetsrisikoen, den sikkerhetsprofilen eller de risikohåndteringsiltakene som førte til at studien ble gjort til et vilkår for en markedsføringstillatelse.
8. Forskningsspørsmål og -mål i samsvar med vedkommende nasjonale myndigheters beslutning om å kreve en studie.
9. Forskningsmetoder: beskrivelse av forskningsmetodene som inneholder følgende:
  - a) Studiens utforming.
  - b) Ramme: studiepopulasjonen med angivelse av personer, steder, tidsramme og utvalgsriterier, herunder begrunnelsen for eventuelle inklusjons- og eksklusjonsriterier. Dersom det foretas et utvalg fra en kildepopulasjon, skal det framlegges en beskrivelse av denne kildepopulasjonen samt opplysninger om utvalgsmetodene. Dersom studien er utformet som en systematisk gjennomgåelse eller en metaanalyse, skal utvalgsriteriene og studienes egnethet beskrives.
  - c) Variabler.

- d) Datakilder: strategier og datakilder for å fastsette eksponering, utfall og alle andre variabler som er relevante for målene med undersøkelsen. Dersom det brukes en eksisterende datakilde i studien, for eksempel elektroniske helsejournaler, skal enhver opplysning om validiteten av registreringer og kodingen av dataene rapporteres. Ved en systematisk gjennomgåelse eller metaanalyse skal søkestrategi og -prosesser samt enhver metode for å bekrefte data fra prøvingsansvarlige beskrives.
  - e) Studiens størrelse: planlagt størrelse på studien, ønsket presisjon for studieestimer og beregning av hvilken størrelse studien minst må ha for å kunne påvise en forhåndsbestemt risiko med en forhåndsbestemt nøyaktighet.
  - f) Datahåndtering.
  - g) Dataanalyse.
  - h) Kvalitetskontroll.
  - i) Forskningsmetodenes begrensninger.
10. Personvern: tiltak for å oppfylle nasjonale krav og unionskrav til sikring av deltakernes velferd og rettigheter i observasjonsstudier av sikkerhet etter at tillatelse er gitt.
11. Håndtering og rapportering av uønskede hendelser / bivirkninger og andre medisinsk viktige hendelser mens studien pågår.
12. Planer for spredning og formidling av resultatene fra studien.
13. Referanser.

#### *2. Format for sammendraget av studiens sluttrapport*

- 1. Tittel med undertitler, herunder dato for sammendraget samt hovedforfatterens navn og organisasjonstilknytning.
- 2. Stikkord (høyst fem stikkord som beskriver studiens viktigste kjennetegn)
- 3. Begrunnelse og bakgrunn.
- 4. Forskningsspørsmål og -mål.
- 5. Studiens utforming.
- 6. Ramme.
- 7. Forsøkspersoner og studiens størrelse, inkludert deltakere som har forlatt studien.
- 8. Variabler og datakilder.
- 9. Resultater.
- 10. Diskusjon (herunder, dersom det er relevant, en vurdering av studieresultatenes innvirkning på legemiddelets nytte-risiko-forhold).
- 11. Innehaveren av markedsføringstillatelsen.
- 12. De hovedprøvingsansvarliges navn og organisasjonstilknytning

#### *3. Format for sluttrapporten*

- 1. Tittel: tittel, herunder en allment brukt term som angir studiens utforming, undertitler med dato for sluttrapport samt hovedforfatterens navn og organisasjonstilknytning.
- 2. Sammendrag: frittstående oppsummering som nevnt i avsnitt 2 i dette vedlegg.
- 3. Innehaveren av markedsføringstillatelsen: navn og adresse.
- 4. Prøvingsansvarlige: navn, tittel, grad, adresse og organisasjonstilknytning for hovedprøvingsansvarlig og alle medprøvingsansvarlige samt en oversikt over alle samarbeidende primærinstitusjoner og andre relevante forsøkssteder.
- 5. Milepæler: datoer for følgende milepæler:
  - a) Datainnsamlingens start (planlagte og faktisk datoer).
  - b) Datainnsamlingens slutt (planlagte og faktiske datoer).
  - c) Framdriftsrapporter.

- d) Foreløpige rapporter om resultatene fra studien, dersom det er relevant.
  - e) Sluttrapport om resultatene fra studien (planlagt og faktisk dato).
  - f) Andre viktige milepæler for studien, herunder datoen da den ble registrert i det elektroniske studieregisteret.
6. Begrunnelse og bakgrunn: beskrivelse av sikkerhetsproblemene som gjorde at studien ble iverksatt, og en kritisk gjennomgåelse av relevante offentliggjorte og ikke-offentliggjorte data som gjør det mulig å vurdere viktige opplysninger og kunnskapshull som studien skal fylle.
7. Forskningsspørsmål og -mål.
8. Endringer og ajourføringer av protokollen: oversikt over viktige endringer og ajourføringer av den innledende studieprotokollen etter datainnsamlingens start, herunder en begrunnelse for alle endringer eller ajourføringer.
9. Forskningsmetoder.
- 9.1. Studiens utforming: viktige elementer i utformingen av studien og begrunnelsen for dette valget.
- 9.2. Ramme: ramme, steder og relevante datoer for studien, herunder rekrutteringsperioder, oppfølging og datainnsamling. Ved systematisk gjennomgåelse eller metaanalyse: egenskaper ved studien som brukes som kriterier for egnethet, med begrunnelse.
- 9.3. Forsøkspersoner: kildepopulasjoner og egnethetskriterier for forsøkspersoner. Kilder og metoder for utvelging av deltakere skal framlegges, herunder, dersom det er relevant, metoder for bekreftelse av tilfeller samt antall deltakere som har forlatt studien og årsaken til dette.
- 9.4. Variabler: alle utfall, eksponeringer, prognoser, mulige tilsløringsfaktorer og faktorer som endrer virkningene, herunder anvendte definisjoner. Diagnosekriterier skal framlegges dersom det er relevant.
- 9.5. Datakilder og måling: for hver variabel av interesse: datakilder og opplysninger om metoder for vurdering og måling. Dersom det er brukt en eksisterende datakilde i studien, for eksempel elektroniske helsejournaler, skal enhver opplysning om validiteten av registreringer og kodingen av dataene rapporteres. Ved systematisk gjennomgåelse eller metaanalyse: beskrivelse av alle opplysningskilder, søkestrategi, metoder for utvelging av studier, metoder for datauttrekking og framgangsmåter for å innhente eller bekrefte data fra prøvingsansvarlige.
- 9.6. Skjevhet.
- 9.7. Studiens størrelse: studiens størrelse, begrunnelse for beregning av studiens størrelse og metoden for å oppnå planlagt størrelse på studien.
- 9.8. Datatransformasjon: transformasjoner, beregninger eller behandling av dataene, herunder hvordan kvantitative data ble håndtert i analysene, og hvilke grupperinger som ble valgt, og hvorfor.
- 9.9. Statistiske metoder: beskrivelse av følgende elementer:
- a) De viktigste sammenfattende målene.
  - b) Alle statistiske metoder som er brukt i studien.
  - c) Metoder brukt for å undersøke undergrupper eller interaksjoner.
  - d) Håndtering av manglende data.
  - e) Eventuelle følsomhetsanalyser.
  - f) Eventuell endring av planen for dataanalyse i studieprotokollen, med begrunnelse for endringen.
- 9.10. Kvalitetskontroll: rutiner for å sikre datakvalitet og -integritet.
10. Resultater: omfatter følgende underavsnitt:
- 10.1. Deltakere: antall forsøkspersoner på hvert stadium av studien. Ved systemisk gjennomgåelse eller metaanalyse: antall studier som er gjennomgått, vurdert med hensyn til egnethet og tatt med i gjennomgåelsen, med begrunnelse for utelukkelse på hvert stadium.
- 10.2. Beskrivende data: kjennetegn ved studiedeltakerne, opplysninger om eksponering og mulig tilsløring samt antall deltakere det mangler data for. Ved systematisk gjennomgåelse eller metaanalyse: kjennetegn ved hver studie som det er trukket ut data fra.

- 10.3. Utfallsdata: antall forsøkspersoner innenfor alle kategorier av viktige utfall.
  - 10.4. Hovedresultater: ikke-justerte estimater og, der det er relevant, estimater korrigert for tilsløringsfaktorer og estimatenes presisjon. Dersom det er relevant, skal estimater av relativ risiko omregnes til absolutt risiko for en rimelig tidsperiode.
  - 10.5. Andre analyser.
  - 10.6. Uønskede hendelser og bivirkninger.
  11. Diskusjon.
    - 11.1. Nøkkelresultater: nøkkelresultater med henvisning til studiens mål, tidligere forskning som støtter eller strider mot funnene fra den fullførte sikkerhetsstudien etter at tillatelse er gitt, og, der det er relevant, resultatenes innvirkning på legemiddelets nytte-risiko-forhold.
    - 11.2. Begrensninger: studiens begrensninger som følge av omstendigheter som kan ha påvirket datakvaliteten eller -integriteten, begrensninger i studiens framgangsmåte og hvilke metoder som er brukt for å håndtere disse, kilder til mulig skjevhet og unøyaktighet samt validering av hendelsene. Både retningen og omfanget av mulige skjevheter skal diskuteres.
    - 11.3. Tolking: tolking av resultater, idet det tas hensyn til mål, begrensninger, multiplisitet av analyser, resultater fra lignende studier og andre relevante beviser.
    - 11.4. Mulighet til å generalisere.
  12. Referanser.
-