

Onderstaande tekst dient louter ter informatie en is juridisch niet bindend. De EU-instellingen zijn niet aansprakelijk voor de inhoud. Alleen de besluiten die zijn gepubliceerd in het Publicatieblad van de Europese Unie (te raadplegen in EUR-Lex) zijn authentiek. Deze officiële versies zijn rechtstreeks toegankelijk via de links in dit document

► **B** **UITVOERINGSVERORDENING (EU) Nr. 520/2012 VAN DE COMMISSIE**
van 19 juni 2012

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

(Voor de EER relevante tekst)

(PB L 159 van 20.6.2012, blz. 5)

Gewijzigd bij:

		Publicatieblad		
		nr.	blz.	datum
► M1	Uitvoeringsverordening (EU) 2025/1466 van de Commissie van 22 juli 2025	L 1466	1	23.7.2025



UITVOERINGSVERORDENING (EU) Nr. 520/2012 VAN DE COMMISSIE

van 19 juni 2012

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

(Voor de EER relevante tekst)

HOOFDSTUK I

Basisdossier geneesmiddelenbewakingssysteem

Artikel 1

Structuur van het basisdossier geneesmiddelenbewakingssysteem

1. De informatie in het basisdossier geneesmiddelenbewakingssysteem moet nauwkeurig zijn en een beeld geven van het geneesmiddelenbewakingssysteem dat wordt toegepast.
2. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen kan zo nodig gebruikmaken van afzonderlijke geneesmiddelenbewakingssystemen voor verschillende categorieën geneesmiddelen. Elk van die systemen wordt in een afzonderlijk basisdossier geneesmiddelenbewakingssysteem beschreven.

Alle geneesmiddelen waarvoor de houder van de vergunning voor het in de handel brengen overeenkomstig Richtlijn 2001/83/EG of Verordening (EG) nr. 726/2004 een vergunning voor het in de handel brengen heeft verkregen, vallen onder een basisdossier geneesmiddelenbewakingssysteem.

Artikel 2

Inhoud van het basisdossier geneesmiddelenbewakingssysteem

Het basisdossier geneesmiddelenbewakingssysteem bevat ten minste alle volgende elementen:

1. de volgende informatie betreffende de gekwalificeerde, voor de geneesmiddelenbewaking verantwoordelijke persoon:
 - a) een beschrijving van de verantwoordelijkheden waaruit blijkt dat de gekwalificeerde, voor de geneesmiddelenbewaking verantwoordelijke persoon voldoende zeggenschap over het geneesmiddelenbewakingssysteem heeft om de inachtneming van de geneesmiddelenbewakingstaken en -verantwoordelijkheden te bevorderen, te handhaven en te verbeteren;
 - b) een beknopt curriculum vitae van de gekwalificeerde, voor de geneesmiddelenbewaking verantwoordelijke persoon, met inbegrip van een bewijs van registratie bij de Eudravigilance-databank;
 - c) contactgegevens van de gekwalificeerde, voor de geneesmiddelenbewaking verantwoordelijke persoon;
 - d) gegevens betreffende back-upregelingen die van toepassing zijn bij afwezigheid van de gekwalificeerde, voor de geneesmiddelenbewaking verantwoordelijke persoon;
 - e) verantwoordelijkheden van de contactpersoon voor kwesties inzake geneesmiddelenbewaking indien die persoon op nationaal niveau is aangewezen overeenkomstig artikel 104, lid 4, van Richtlijn 2001/83/EG, met inbegrip van contactgegevens;

▼B

2. een beschrijving van de organisatiestructuur van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen, met inbegrip van de locatie of de lijst van locaties waar de volgende geneesmiddelenbewakingswerkzaamheden worden uitgevoerd: het verzamelen en evalueren van individuele meldingen van bijwerkingen, het opnemen van gevallen in de veiligheidsdatabank, het opstellen van periodieke veiligheidsverslagen, signaaldetectie en -analyse, het beheer van risicomanagementplannen, het beheer van onderzoeken vóór en na toelating, en het beheer van met de veiligheid verband houdende wijzigingen in de voorwaarden van een vergunning voor het in de handel brengen;
3. een beschrijving van de locatie en de functionaliteit van en de operationele verantwoordelijkheid voor computersystemen en databanken die worden gebruikt om veiligheidsinformatie te ontvangen, te ordenen, te registreren en te melden, en een beoordeling van de geschiktheid ervan voor het beoogde doel;
4. een beschrijving van de gegevensbehandeling en -registratie en van het toegepaste proces voor elk van de volgende geneesmiddelenbewakingswerkzaamheden:
 - a) het voortdurende toezicht op de verhouding tussen risico's en voordelen van het (de) geneesmiddel(en), het resultaat van dat toezicht en het besluitvormingsproces voor het nemen van de passende maatregelen;
 - b) de werking van het (de) risicomanagementsyste(e)m(en) en van het toezicht op het resultaat van risicobeperkende maatregelen;
 - c) het verzamelen, beoordelen en indienen van individuele meldingen van bijwerkingen;
 - d) het opstellen en indienen van periodieke veiligheidsverslagen;
 - e) de procedures voor het meedelen van veiligheidsproblemen en met de veiligheid verband houdende wijzigingen in de samenvatting van de kenmerken van het geneesmiddel en de bijsluiter aan beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en het grote publiek;
5. een beschrijving van het kwaliteitssysteem voor de uitvoering van geneesmiddelenbewakingswerkzaamheden, met inbegrip van alle volgende elementen:
 - a) een beschrijving van het in artikel 10 bedoelde beheer van menselijke hulpbronnen die de volgende elementen bevat: een beschrijving van de organisatiestructuur voor de uitvoering van geneesmiddelenbewakingswerkzaamheden, onder vermelding van de plaats waar de kwalificatiegegevens van het personeel worden bewaard; een beknopte beschrijving van het opleidingsconcept, onder vermelding van de plaats waar de opleidingsbestanden worden bewaard; instructies betreffende kritieke processen;
 - b) een beschrijving van het in artikel 12 bedoelde documentbeheersysteem, met inbegrip van de plaats waar de voor geneesmiddelenbewakingswerkzaamheden gebruikte documenten worden bewaard;
 - c) een beschrijving van het systeem voor toezicht op de prestaties van het geneesmiddelenbewakingssysteem en voor de naleving van artikel 11;

▼B

6. in voorkomend geval, een beschrijving van de werkzaamheden en/of diensten die door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen zijn uitbesteed overeenkomstig artikel 6, lid 1.

*Artikel 3***Inhoud van de bijlage bij het basisdossier geneesmiddelenbewakingssysteem**

Het basisdossier geneesmiddelenbewakingssysteem heeft een bijlage die de volgende documenten bevat:

1. een lijst van geneesmiddelen die onder het basisdossier geneesmiddelenbewakingssysteem vallen, met inbegrip van de naam van het geneesmiddel, de internationale generieke benaming van de werkzame stof(fen), en de lidstaat of lidstaten waar de vergunning geldig is;
2. een lijst van schriftelijk vastgelegde beleidslijnen en procedures voor de naleving van artikel 11, lid 1;
3. de in artikel 6, lid 2, bedoelde lijst van onderaannemingscontracten;
4. een lijst van de taken die door de gekwalificeerde persoon voor de geneesmiddelenbewaking zijn gedelegeerd;
5. een lijst van alle geplande en uitgevoerde audits;
6. in voorkomend geval, een lijst van de in artikel 9 bedoelde prestatie-indicatoren;
7. in voorkomend geval, een lijst van andere basisdossiers geneesmiddelenbewakingssysteem die door dezelfde houder van de vergunning voor het in de handel brengen worden bijgehouden;
8. een logboek dat de in artikel 5, lid 4, bedoelde informatie bevat.

*Artikel 4***Onderhoud**

1. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen houdt het basisdossier geneesmiddelenbewakingssysteem actueel en herziet het, voor zover nodig, teneinde rekening te houden met opgedane ervaring, technische en wetenschappelijke vooruitgang en wijzigingen in Richtlijn 2001/83/EG en Verordening (EG) nr. 726/2004.
2. Voor het basisdossier geneesmiddelenbewakingssysteem en de bijlage daarbij wordt versiebeheer toegepast, onder vermelding van de datum waarop zij door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen het laatst zijn geactualiseerd.
3. Alle afwijkingen van de geneesmiddelenbewakingsprocedures, het effect en het beheer ervan worden in het basisdossier geneesmiddelenbewakingssysteem gedocumenteerd totdat er een oplossing voor is gevonden.

▼B

4. Onverminderd de voorschriften van Verordening (EG) nr. 1234/2008 van de Commissie van 24 november 2008 betreffende het onderzoek van wijzigingen in de voorwaarden van vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen voor menselijk gebruik en geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik ⁽¹⁾ stelt de houder van de vergunning voor het in de handel brengen het Bureau onmiddellijk in kennis van wijzigingen in de plaats waar het basisdossier geneesmiddelenbewakingssysteem wordt bewaard, of wijzigingen in de contactgegevens en de naam van de gekwalificeerde, voor de geneesmiddelenbewaking verantwoordelijke persoon. Het Bureau actualiseert de in artikel 24, lid 1, van Verordening (EG) nr. 726/2004 bedoelde Eudravigilance-databank en dienovereenkomstig, voor zover nodig, het in artikel 26, lid 1, van Verordening (EG) nr. 726/2004 bedoelde Europese webportaal voor geneesmiddelen.

*Artikel 5***Vorm van de in het basisdossier geneesmiddelenbewakingssysteem opgenomen documenten**

1. De documenten in het basisdossier geneesmiddelenbewakingssysteem moeten compleet en leesbaar zijn. Indien dit relevant is, kan de informatie in de vorm van grafieken of stroomschema's worden verstrekt. Alle documenten worden op zodanige wijze geïndexeerd en gearchiveerd dat zij gedurende de gehele periode dat zij moeten worden bewaard, nauwkeurig en gemakkelijk terug te vinden zijn.

2. De gegevens en documenten van het basisdossier geneesmiddelenbewakingssysteem kunnen in modules worden gepresenteerd overeenkomstig het systeem dat in de richtsnoeren inzake goede praktijken op het gebied van geneesmiddelenbewaking in detail is beschreven.

3. Het basisdossier geneesmiddelenbewakingssysteem kan in elektronische vorm worden opgeslagen mits de voor de opslag gebruikte media in de loop van de tijd leesbaar blijven en een gedrukt exemplaar met een duidelijke opmaak voor audits en inspecties beschikbaar kan worden gesteld.

4. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen registreert in het in artikel 3, punt 8, bedoelde logboek alle in de laatste vijf jaar aangebrachte wijzigingen van de inhoud van het basisdossier geneesmiddelenbewakingssysteem, met uitzondering van de in artikel 2, punt 1, onder b) tot en met e), en artikel 3 bedoelde informatie. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen vermeldt in het logboek de datum, de voor de wijziging verantwoordelijke persoon en, indien relevant, de reden voor de wijziging.

*Artikel 6***Uitbesteding**

1. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen kan bepaalde werkzaamheden van het geneesmiddelenbewakingssysteem aan derden uitbesteden. Hij blijft echter volledig verantwoordelijk voor de compleetheid en nauwkeurigheid van het basisdossier geneesmiddelenbewakingssysteem.

2. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen stelt een lijst op van de bestaande onderaannemingscontracten tussen hem en de in lid 1 bedoelde derden, onder vermelding van het (de) desbetreffende geneesmiddel(en) en grondgebied(en).

⁽¹⁾ PB L 334 van 24.11.2008, blz. 7.



Artikel 7

Beschikbaarheid en bewaarplaats van het basisdossier geneesmiddelenbewakingssysteem

1. Het basisdossier geneesmiddelenbewakingssysteem wordt bewaard op de plaats in de Unie waar de belangrijkste geneesmiddelenbewakingswerkzaamheden van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen worden uitgevoerd, of op de plaats in de Unie waar de gekwalificeerde, voor de geneesmiddelenbewaking verantwoordelijke persoon werkzaam is.

2. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen zorgt ervoor dat de gekwalificeerde, voor de geneesmiddelenbewaking verantwoordelijke persoon permanent toegang heeft tot het basisdossier geneesmiddelenbewakingssysteem.

3. Het basisdossier geneesmiddelenbewakingssysteem wordt permanent en onmiddellijk voor inspectie beschikbaar gehouden op de plaats waar het wordt bewaard.

Als het basisdossier geneesmiddelenbewakingssysteem overeenkomstig artikel 5, lid 3, in elektronische vorm wordt bewaard, volstaat het voor de toepassing van dit artikel dat de in elektronische vorm opgeslagen gegevens direct beschikbaar zijn op de plaats waar het basisdossier geneesmiddelenbewakingssysteem wordt bewaard.

4. Voor de toepassing van artikel 23, lid 4, van Richtlijn 2001/83/EG kan de nationale bevoegde autoriteit haar verzoek beperken tot specifieke delen of modules van het basisdossier geneesmiddelenbewakingssysteem, en de houder van de vergunning voor het in de handel brengen draagt de kosten voor het verstrekken van de kopie van het basisdossier geneesmiddelenbewakingssysteem.

5. De nationale bevoegde autoriteit en het Bureau kunnen de houder van de vergunning voor het in de handel brengen verzoeken regelmatig een kopie van het in artikel 3, punt 8, bedoelde logboek te verstrekken.

HOOFDSTUK II

Minimumeisen voor de kwaliteitssystemen voor de uitvoering van geneesmiddelenbewakingswerkzaamheden

Afdeling 1

Algemene bepalingen

Artikel 8

Kwaliteitssysteem

1. De houders van een vergunning voor het in de handel brengen, de nationale bevoegde autoriteiten en het Bureau stellen een kwaliteitssysteem vast dat adequaat en doeltreffend is voor de uitvoering van hun geneesmiddelenbewakingswerkzaamheden, en zij passen dat systeem toe.

2. Het kwaliteitssysteem omvat de organisatiestructuur, verantwoordelijkheden, procedures, processen en hulpmiddelen, goed hulpmiddelenbeheer, nalevingsbeheer en documentbeheer.

▼B

3. Het kwaliteitssysteem is gebaseerd op alle volgende werkzaamheden:

- a) kwaliteitsplanning: totstandbrenging van structuren en planning van geïntegreerde en consistente processen;
- b) kwaliteitsbewaking: uitvoering van taken en verantwoordelijkheden overeenkomstig de kwaliteitsvoorschriften;
- c) kwaliteitscontrole en -borging: toezicht op en evaluatie van de effectiviteit waarmee de structuren en processen tot stand zijn gebracht en van de effectiviteit waarmee de processen worden uitgevoerd;
- d) kwaliteitsverbeteringen: aanpassing en verbetering van de structuren en processen, waar nodig.

4. Alle elementen, eisen en bepalingen die voor het kwaliteitssysteem zijn vastgesteld, worden systematisch en ordelijk gedocumenteerd in de vorm van schriftelijke beleidslijnen en procedures, zoals kwaliteitplannen, -handleidingen en -rapporten.

5. Alle personen die betrokken zijn bij de procedures en processen van de kwaliteitssystemen die door de nationale bevoegde autoriteiten en het Bureau zijn vastgesteld voor de uitvoering van geneesmiddelenbewakingswerkzaamheden, zijn verantwoordelijk voor het goed functioneren van die kwaliteitssystemen en zorgen voor een systematische aanpak ten aanzien van kwaliteit en ten aanzien van de uitvoering en het onderhoud van het kwaliteitssysteem.

*Artikel 9***Prestatie-indicatoren**

1. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen, de nationale bevoegde autoriteiten en het Bureau kunnen gebruikmaken van prestatie-indicatoren om permanent na te gaan of geneesmiddelenbewakingswerkzaamheden naar behoren worden uitgevoerd.

2. Het Bureau kan een lijst van prestatie-indicatoren publiceren op basis van een aanbeveling van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking.

Afdeling 2

Minimumeisen voor de kwaliteitssystemen voor de uitvoering van geneesmiddelenbewakingswerkzaamheden door de houders van een vergunning voor het in de handel brengen

*Artikel 10***Beheer van menselijke hulpbronnen**

1. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen beschikt over voldoende competente en goed gekwalificeerde en opgeleide medewerkers voor de uitvoering van geneesmiddelenbewakingswerkzaamheden.

▼B

Voor de toepassing van de eerste alinea ziet de houder van de vergunning voor het in de handel brengen erop toe dat de gekwalificeerde, voor de geneesmiddelenbewaking verantwoordelijke persoon de juiste theoretische en praktische kennis voor de uitvoering van geneesmiddelenbewakingswerkzaamheden heeft verworven. Als de gekwalificeerde persoon de medische basisopleiding overeenkomstig artikel 24 van Richtlijn 2005/36/EG van het Europees Parlement en de Raad van 7 september 2005 betreffende de erkenning van beroepskwalificaties⁽¹⁾ niet heeft voltooid, zorgt de houder van de vergunning voor het in de handel brengen ervoor dat de gekwalificeerde, voor de geneesmiddelenbewaking verantwoordelijke persoon wordt bijgestaan door een medisch opgeleide persoon. Deze bijstand wordt naar behoren gedocumenteerd.

2. De taken van het leidinggevend en toezichhoudend personeel, met inbegrip van de gekwalificeerde, voor de geneesmiddelenbewaking verantwoordelijke persoon, worden in functieomschrijvingen vastgesteld. De hiërarchische verhoudingen tussen deze personeelsleden worden in een organisatieschema vastgelegd. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen zorgt ervoor dat de gekwalificeerde, voor de geneesmiddelenbewaking verantwoordelijke persoon over voldoende gezag beschikt om de uitvoering van de werkzaamheden met betrekking tot het kwaliteitssysteem en de geneesmiddelenbewaking van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen te beïnvloeden.

3. Alle bij de uitvoering van geneesmiddelenbewakingswerkzaamheden betrokken personeelsleden krijgen een basis- en vervolgopleiding met betrekking tot hun rol en verantwoordelijkheden. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen houdt opleidingsplannen en -gegevens bij met het oog op de documentatie, instandhouding en verdere ontwikkeling van de bekwaamheden van het personeel en stelt ze voor audits of inspecties beschikbaar.

4. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen verstrekt passende instructies betreffende de processen die in spoedeisende gevallen moeten worden toegepast, onder meer met het oog op de bedrijfscontinuïteit.

*Artikel 11***Nalevingsbeheer**

1. Er worden specifieke kwaliteitssysteemprocedures en -processen toegepast om het volgende te garanderen:

- a) de permanente monitoring van geneesmiddelenbewakingsgegevens, de bestudering van opties voor het beperken en voorkomen van risico's, en passende maatregelen van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen;
- b) de wetenschappelijke evaluatie door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen van alle informatie over de risico's van geneesmiddelen, als bedoeld in artikel 101, lid 1, tweede alinea, van Richtlijn 2001/83/EG;
- c) de indiening van nauwkeurige en controleerbare gegevens over ernstige en niet-ernstige bijwerkingen bij de Eudravigilance-databank binnen de in artikel 107, lid 3, respectievelijk eerste en tweede alinea, van Richtlijn 2001/83/EG bepaalde termijnen;
- d) de kwaliteit, integriteit en volledigheid van de ingediende informatie over de risico's van geneesmiddelen, met inbegrip van processen om overlapping van ingediende informatie te voorkomen en signalen te valideren overeenkomstig artikel 21, lid 2;

⁽¹⁾ PB L 255 van 30.9.2005, blz. 22.

▼B

- e) effectieve communicatie door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen met de nationale bevoegde autoriteiten en het Bureau, met inbegrip van communicatie over nieuwe risico's of gewijzigde risico's, het basisdossier geneesmiddelenbewakingssysteem, risicomanagementsystemen, risicobeperkende maatregelen, periodieke veiligheidsverslagen, corrigerende en preventieve acties, en onderzoeken na toelating;
- f) de actualisering van productinformatie door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen in het licht van wetenschappelijke kennis, met inbegrip van de beoordelingen en aanbevelingen die via het Europese webportaal voor geneesmiddelen worden bekendgemaakt, en op basis van een permanente monitoring door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen van de informatie die op het Europese webportaal voor geneesmiddelen wordt bekendgemaakt;
- g) de passende mededeling door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen van relevante veiligheidsinformatie aan beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en patiënten.

2. Wanneer een houder van een vergunning voor het in de handel brengen sommige van zijn geneesmiddelenbewakingstaken heeft uitbesteed, blijft het zijn verantwoordelijkheid om erop toe te zien dat in verband met die taken een effectief kwaliteitssysteem wordt toegepast.

*Artikel 12***Documentbeheer en gegevensbewaring**

1. De houders van een vergunning voor het in de handel brengen registreren alle geneesmiddelenbewakingsinformatie en zorgen ervoor dat zij op zodanige wijze wordt behandeld en opgeslagen dat nauwkeurige rapportering, interpretatie en verificatie van die informatie mogelijk zijn.

De houders van een vergunning voor het in de handel brengen zetten een documentbeheersysteem op voor alle documenten die voor geneesmiddelenbewakingswerkzaamheden worden gebruikt, waarbij ervoor wordt gezorgd dat die documenten terugvindbaar zijn en dat kan worden nagegaan welke maatregelen zijn genomen om veiligheidsproblemen te onderzoeken, welk tijdschema voor deze onderzoeken is gevolgd en welke besluiten met betrekking tot veiligheidsproblemen zijn genomen, met inbegrip van de datum van het besluit en het besluitvormingsproces.

De houders van een vergunning voor het in de handel brengen stellen mechanismen in die de traceerbaarheid en de follow-up van meldingen van bijwerkingen mogelijk maken.

2. De houders van een vergunning voor het in de handel brengen zorgen ervoor dat de in artikel 2 bedoelde elementen worden bewaard gedurende ten minste vijf jaar nadat het systeem zoals het in het basisdossier geneesmiddelenbewakingssysteem wordt beschreven, door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen formeel buiten gebruik is gesteld.

De geneesmiddelenbewakingsgegevens en -documenten betreffende afzonderlijke toegelaten geneesmiddelen worden bewaard zolang het geneesmiddel is toegelaten en gedurende ten minste tien jaar nadat de vergunning voor het in de handel brengen heeft opgehouden te bestaan. De documenten worden echter gedurende een langere termijn bewaard indien dit door het recht van de Unie of de lidstaten wordt voorgeschreven.



Artikel 13

Audit

1. Er worden regelmatig op risico's gebaseerde audits van het kwaliteitssysteem uitgevoerd om te garanderen dat het kwaliteitssysteem voldoet aan de in de artikelen 8, 10, 11 en 12 vastgestelde kwaliteitseisen en om de doeltreffendheid ervan te bepalen. Die audits worden uitgevoerd door personen die niet rechtstreeks betrokken zijn bij of verantwoordelijk zijn voor de aangelegenheden of processen waarop de audits betrekking hebben.

2. Zo nodig wordt corrigerend opgetreden, onder meer door een vervolgaudit in verband met tekortkomingen. Voor elke audit en vervolgaudit wordt een verslag over de resultaten van de audit opgesteld. Het auditverslag wordt toegezonden aan het leidinggevend personeel dat verantwoordelijk is voor de aangelegenheden waarop de audit betrekking heeft. De data en resultaten van audits en vervolgaudits worden gedocumenteerd overeenkomstig artikel 104, lid 2, tweede alinea, van Richtlijn 2001/83/EG.

Afdeling 3

Minimumeisen voor de kwaliteitssystemen voor de uitvoering van geneesmiddelenbewakingswerkzaamheden door de nationale bevoegde autoriteiten en het Bureau

Artikel 14

Beheer van menselijke hulpbronnen

1. De nationale bevoegde autoriteiten en het Bureau beschikken over voldoende competente en goed gekwalificeerde en opgeleide medewerkers voor de uitvoering van geneesmiddelenbewakingswerkzaamheden.

De organisatiestructuren en de verdeling van taken en verantwoordelijkheden moeten duidelijk zijn en, voor zover nodig, toegankelijk. Er worden contactpunten ingesteld.

2. Alle bij de uitvoering van geneesmiddelenbewakingswerkzaamheden betrokken personeelsleden krijgen een basis- en vervolgopleiding. De nationale bevoegde autoriteiten en het Bureau houden opleidingsplannen en -gegevens bij met het oog op de documentatie, instandhouding en verdere ontwikkeling van de bekwaamheden van het personeel en stellen ze voor audits beschikbaar.

3. De nationale bevoegde autoriteiten en het Bureau verstrekken hun personeel passende instructies betreffende de processen die in spoedeisende gevallen moeten worden toegepast, onder meer met het oog op de bedrijfscontinuïteit.

Artikel 15

Nalevingsbeheer

1. De nationale bevoegde autoriteiten en het Bureau stellen specifieke procedures en processen vast om al de volgende doelstellingen te verwezenlijken:

▼B

- a) zorgen voor de beoordeling van de kwaliteit, met inbegrip van de volledigheid, van de ingediende geneesmiddelenbewakingsgegevens;
 - b) zorgen voor de evaluatie van geneesmiddelenbewakingsgegevens en de verwerking ervan binnen de bij Richtlijn 2001/83/EG en Verordening (EG) nr. 726/2004 vastgestelde tijdschema's;
 - c) zorgen voor onafhankelijkheid bij de uitvoering van geneesmiddelenbewakingswerkzaamheden;
 - d) zorgen voor effectieve communicatie tussen de nationale bevoegde autoriteiten onderling en tussen de nationale bevoegde autoriteiten en het Bureau, alsmede met de patiënten, de beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg, de houders van een vergunning voor het in de handel brengen en het grote publiek;
 - e) garanderen dat, overeenkomstig artikel 106 bis van Richtlijn 2001/83/EG, de nationale bevoegde autoriteiten en het Bureau elkaar en de Commissie inlichten over hun voornemen om mededelingen te doen in verband met de veiligheid van een in verschillende lidstaten toegelaten geneesmiddel of een in een dergelijk geneesmiddel opgenomen werkzame stof;
 - f) inspecties verrichten, met inbegrip van inspecties vóór toelating.
2. Behalve de in lid 1 bedoelde procedures stellen de nationale bevoegde autoriteiten procedures vast om alle vermoedelijke bijwerkingen die zich op hun grondgebied voordoen, te verzamelen en te registreren.
3. Het Bureau stelt procedures vast voor het volgen van de medische literatuur overeenkomstig artikel 27 van Verordening (EG) nr. 726/2004.

*Artikel 16***Documentbeheer en gegevensbewaring**

1. De nationale bevoegde autoriteiten en het Bureau registreren alle geneesmiddelenbewakingsinformatie en zorgen ervoor dat zij op zodanige wijze wordt behandeld en opgeslagen dat nauwkeurige rapportering, interpretatie en verificatie van die informatie mogelijk zijn.

Zij zetten een documentbeheersysteem op voor alle documenten die voor geneesmiddelenbewakingswerkzaamheden worden gebruikt, waarbij ervoor wordt gezorgd dat die documenten terugvindbaar zijn en dat kan worden nagegaan welke maatregelen zijn genomen om veiligheidsproblemen te onderzoeken, welk tijdschema voor deze onderzoeken is gevolgd en welke besluiten met betrekking tot veiligheidsproblemen zijn genomen, met inbegrip van de datum van het besluit en het besluitvormingsproces.

2. De nationale bevoegde autoriteiten en het Bureau zorgen ervoor dat essentiële documenten waarin hun geneesmiddelenbewakingssysteem wordt beschreven, worden bewaard gedurende ten minste vijf jaar nadat het systeem formeel buiten gebruik is gesteld.

▼B

De geneesmiddelenbewakingsgegevens en -documenten betreffende afzonderlijke toegelaten geneesmiddelen worden bewaard zolang het geneesmiddel is toegelaten en gedurende ten minste tien jaar nadat de vergunning voor het in de handel brengen is afgelopen. De documenten worden echter gedurende een langere termijn bewaard indien dit door het recht van de Unie of de lidstaten wordt voorgeschreven.

*Artikel 17***Audit**

1. Er worden regelmatig op risico's gebaseerde audits van het kwaliteitssysteem uitgevoerd volgens een gemeenschappelijke methodologie om ervoor te zorgen dat het kwaliteitssysteem voldoet aan de voorschriften van de artikelen 8, 14, 15 en 16 en om de doeltreffendheid ervan te waarborgen.

2. Zo nodig wordt corrigerend opgetreden, onder meer door een vervolgaudit in verband met tekortkomingen. Het auditverslag wordt toegezonden aan het leidinggevend personeel dat verantwoordelijk is voor de aangelegenheden waarop de audit betrekking heeft. De data en resultaten van audits en vervolgaudits worden gedocumenteerd.

*HOOFDSTUK III****Minimumeisen voor het monitoren van gegevens in de Eudravigilance-databank****Artikel 18***Algemene eisen**

1. Het Bureau en de nationale bevoegde autoriteiten werken samen bij het monitoren van de in de Eudravigilance-databank opgenomen gegevens.

▼M1

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

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

▼B

4. De bevoegde autoriteit van elke lidstaat is verantwoordelijk voor het monitoren van de gegevens die afkomstig zijn van het grondgebied van die lidstaat.

*Artikel 19***Identificatie van gewijzigde risico's en nieuwe risico's**

1. De identificatie van nieuwe risico's of gewijzigde risico's wordt gebaseerd op de detectie en analyse van de signalen betreffende een geneesmiddel of een werkzame stof.

▼B

Voor de toepassing van dit hoofdstuk wordt onder „signaal” verstaan informatie die afkomstig is uit een of meer bronnen, met inbegrip van waarnemingen en experimenten, en die wijst op een nieuw potentieel oorzakelijk verband of een nieuw aspect van een bekend verband tussen een interventie en een voorval of een reeks gerelateerde voorvallen, in negatieve of positieve zin, waarvan de waarschijnlijkheid voldoende groot wordt geacht om een controlerend optreden te rechtvaardigen.

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

2. De detectie van een signaal wordt gebaseerd op een multidisciplinaire aanpak. De signaaldetectie in de Eudravigilance-databank wordt zo nodig aangevuld met statistische analyse. Na raadpleging van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking kan het Bureau een lijst van medische voorvallen publiceren waarmee bij de detectie van een signaal rekening moet worden gehouden.

*Artikel 20***Methodologie voor het bepalen van de bewijskracht van een signaal**

1. De nationale bevoegde autoriteiten, de houders van een vergunning voor het in de handel brengen en het Bureau bepalen de bewijskracht van een signaal door middel van een erkende methodologie waarbij rekening wordt gehouden met de klinische relevantie, de kwantitatieve sterkte van het verband, de consistentie van de gegevens, de relatie blootstelling-reactie, de biologische plausibiliteit, experimentele bevindingen, mogelijke analogieën, en de aard en kwaliteit van de gegevens.

2. Verschillende soorten factoren kunnen in aanmerking worden genomen voor de prioritering van signalen, met name of het verband of het geneesmiddel nieuw is, factoren met betrekking tot de sterkte van het verband, factoren met betrekking tot de ernst van de reactie in kwestie, en factoren met betrekking tot de documentatie van meldingen aan de Eudravigilance-databank.

3. Het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking evalueert regelmatig de toegepaste methodologie(ën) en publiceert aanbevelingen in zoverre dat nodig is.

*Artikel 21***Signaalbeheerproces**

1. Het signaalbeheerproces omvat de volgende werkzaamheden: signaaldetectie, signaalvalidering, signaalbevestiging, signaalanalyse en -prioritering, signaalbeoordeling, en de aanbeveling tot het nemen van maatregelen.

Voor de toepassing van dit artikel wordt onder „signaalvalidering” verstaan het proces waarbij de gegevens waardoor het gedetecteerde signaal wordt ondersteund, worden geëvalueerd om na te gaan of de beschikbare documentatie voldoende bewijsmateriaal bevat om een nieuw potentieel oorzakelijk verband of een nieuw aspect van een bekend verband aan te tonen, en bijgevolg de verdere analyse van het signaal rechtvaardigt.

▼ **M1**▼ **B**

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

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

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

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

4. Onverminderd de leden 2 en 3 valideren en bevestigen de nationale bevoegde autoriteiten en het Bureau elk signaal dat zij tijdens hun permanente monitoring van de Eudravigilance-databank hebben gedetecteerd.

5. Bevestigde signalen worden in het door het Bureau beheerde traceersysteem opgenomen en naar het Risicoboordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking doorgestuurd voor de eerste analyse en prioritering van signalen overeenkomstig artikel 107 nonies, lid 2, van Richtlijn 2001/83/EG en artikel 28 bis, lid 2, van Verordening (EG) nr. 726/2004.

6. Het Bureau stelt de betrokken houder(s) van een vergunning voor het in de handel brengen onmiddellijk in kennis van de conclusies van het Risicoboordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking betreffende de beoordeling van een bevestigd signaal.

Artikel 22

Werkverdeling voor signaalbeheer

1. Voor geneesmiddelen die overeenkomstig Richtlijn 2001/83/EG in meer dan één lidstaat zijn toegelaten en voor in verschillende geneesmiddelen opgenomen werkzame stoffen waarbij ten minste één vergunning voor het in de handel brengen is verleend overeenkomstig Richtlijn 2001/83/EG, kunnen de lidstaten in de coördinatiegroep van artikel 27 van Richtlijn 2001/83/EG overeenkomen een leidende lidstaat en, zo nodig, een medeleider aan te wijzen. Deze aanwijzingen worden ten minste om de vier jaar geëvalueerd.

▼B

De leidende lidstaat monitort de Eudravigilance-databank en valideert en bevestigt signalen overeenkomstig artikel 21, leden 3 en 4, namens de andere lidstaten. De als medeleider aangewezen lidstaat assisteert de leidende lidstaat bij het vervullen van diens taken.

2. Bij de aanwijzing van een leidende lidstaat en, zo nodig, een medeleider kan de coördinatiegroep er rekening mee houden of een lidstaat optreedt als referentielidstaat overeenkomstig artikel 28, lid 1, van Richtlijn 2001/83/EG, of als rapporteur voor de beoordeling van periodieke veiligheidsverslagen overeenkomstig artikel 107 sexies van die richtlijn.

3. Het Bureau publiceert op het Europese webportaal voor geneesmiddelen een lijst van de werkzame stoffen die onder de werkverdeling overeenkomstig dit artikel vallen, onder vermelding van de leidende lidstaat en de medeleider die zijn aangewezen om die stoffen in de Eudravigilance-databank te monitoren.

4. Onverminderd lid 1 blijven alle lidstaten verantwoordelijk voor het monitoren van de gegevens in de Eudravigilance-databank overeenkomstig artikel 107 nonies, lid 1, onder c), en artikel 107 nonies, lid 3, van Richtlijn 2001/83/EG.

5. Voor geneesmiddelen die overeenkomstig Verordening (EG) nr. 726/2004 zijn toegelaten, wordt het Bureau bij het monitoren van de gegevens in de Eudravigilance-databank bijgestaan door de rapporteur die overeenkomstig artikel 62, lid 1, van Verordening (EG) nr. 726/2004 door het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking is aangewezen.

Artikel 23

Ondersteuning van signaaldetectie

Het Bureau ondersteunt de monitoring van de Eudravigilance-databank door de nationale bevoegde autoriteiten toegang te verschaffen tot de volgende informatie:

- a) gegevensoutput en statistische verslagen die een overzicht geven van alle aan de Eudravigilance-databank gemelde bijwerkingen met betrekking tot een werkzame stof of een geneesmiddel;
- b) specifiek gerichte vragen ter ondersteuning van de evaluatie van individuele meldingen van bijwerkingen en van gevallenreeksen;
- c) specifiek gerichte groepering en stratificatie van gegevens die de identificatie mogelijk maken van patiëntengroepen met een hoger risico op het optreden van bijwerkingen of met een risico op een ernstigere bijwerking;
- d) statistische signaaldetectiemethoden.

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

▼B*Artikel 24***Auditspoor van signaaldetectie**

1. De nationale bevoegde autoriteiten en het Bureau houden een auditspoor bij van hun signaaldetectiewerkzaamheden in de Eudravigilance-databank en van de desbetreffende vragen en de resultaten daarvan.

2. Het auditspoor maakt het mogelijk om te traceren hoe signalen zijn gedetecteerd en hoe gevalideerde en bevestigde signalen zijn beoordeeld.

*HOOFDSTUK IV****Gebruik van terminologie, formaten en normen****Artikel 25***Gebruik van internationaal overeengekomen terminologie**

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

- a) het Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), zoals ontwikkeld door de International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH), multidisciplinair thema M1;
- b) de door de Europese Commissie voor de farmacopee gepubliceerde lijsten van standaardtermen;
- c) de terminologie die is opgenomen in de norm EN ISO 11615:2012, Medische informatica, Identificatie van geneesmiddelen, „Gegevens-elementen en -structuren voor de unieke identificatie en uitwisseling van gereguleerde medicinale productinformatie” (ISO/FDIS 11615:2012);
- d) de terminologie die is opgenomen in de norm EN ISO 11616:2012, Medische informatica, Identificatie van geneesmiddelen, „Gegevens-elementen en -structuren voor de unieke identificatie en uitwisseling van gereguleerde farmaceutische productinformatie” (ISO/FDIS 11616:2012);
- e) de terminologie die is opgenomen in de norm EN ISO 11238:2012, Medische informatica, Identificatie van geneesmiddelen, „Gegevens-elementen en -structuren voor de unieke identificatie en uitwisseling van gereguleerde informatie over bestanddelen” (ISO/FDIS 11238:2012);

▼B

f) de terminologie die is opgenomen in de norm EN ISO 11239:2012, Medische informatica, Identificatie van geneesmiddelen, „Gegevens-elementen en -structuren voor de unieke identificatie en uitwisseling van gereguleerde informatie over farmaceutische doseringen, eenheden van presentatie, wijzen van toediening en verpakking” (ISO/FDIS 11239:2012);

g) de terminologie die is opgenomen in de norm EN ISO 11240:2012, Medische informatica, Identificatie van geneesmiddelen, „Gegevens-elementen en -structuren voor de unieke identificatie en uitwisseling van maateenheden” (ISO/FDIS 11240:2012).

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

3. De lidstaten, de houders van een vergunning voor het in de handel brengen en het Bureau houden toezicht op het gebruik van de in lid 1 bedoelde terminologie, hetzij systematisch, hetzij door regelmatige steekproefsgewijze evaluatie.

*Artikel 26***Gebruik van internationaal overeengekomen formaten en normen**

1. Voor de beschrijving, het terugzoeken, de presentatie, de evaluatie en beoordeling van risico's en voordelen, de elektronische uitwisseling en communicatie van informatie betreffende geneesmiddelenbewaking en geneesmiddelen passen de nationale bevoegde autoriteiten, de houders van een vergunning voor het in de handel brengen en het Bureau de volgende formaten en normen toe:

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

b) ICH E2B(R2) „Maintenance of the ICH guideline on clinical safety data management: data elements for transmission of Individual Case Safety Reports”;

▼B

- c) de norm ICH M2 „Electronic Transmission of Individual Case Safety Reports Message Specification”.

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

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

▼B*HOOFDSTUK V****Melding van vermoedelijke bijwerkingen****Artikel 27***Individuele meldingen van bijwerkingen**

Individuele meldingen van bijwerkingen worden gebruikt om aan de Eudravigilance-databank vermoedelijke bijwerkingen van een geneesmiddel te melden die zich op een bepaald tijdstip bij één patiënt voordoen.

*Artikel 28***Inhoud van de individuele melding van bijwerkingen**

1. De lidstaten en de houders van een vergunning voor het in de handel brengen zorgen ervoor dat individuele meldingen van bijwerkingen zo volledig mogelijk zijn, en zij delen de actualiseringen van die meldingen op nauwkeurige en betrouwbare wijze aan de Eudravigilance-databank mede.

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

2. De lidstaten en de houders van een vergunning voor het in de handel brengen registreren de nodige details om follow-upinformatie over individuele meldingen van bijwerkingen te verkrijgen. De follow-up van meldingen wordt op adequate wijze gedocumenteerd.

3. Bij het melden van vermoedelijke bijwerkingen verstrekken de lidstaten en de houders van een vergunning voor het in de handel brengen alle beschikbare informatie over elk individueel geval, met inbegrip van het volgende:

- a) administratieve informatie: soort melding, datum en een wereldwijd uniek casusidentificatienummer, alsook een unieke identificatie van de verzender en het soort verzender; de datum waarop de melding voor het eerst van de bron werd ontvangen en de datum van ontvangst van de recentste informatie, waarbij de exacte datum wordt opgegeven; in voorkomend geval, andere casusidentificatienummers en hun bronnen, alsook verwijzingen naar aanvullende beschikbare documenten die de verzender van de individuele melding van bijwerkingen in zijn bezit heeft;
- b) literatuurverwijzingen volgens de „Vancouver-stijl” zoals ontwikkeld door het International Committee of Medical Journal Editors ⁽¹⁾ voor in de wereldwijde literatuur gemelde bijwerkingen, met inbegrip van een uitgebreide samenvatting in het Engels van het artikel;

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

▼B

- c) soort onderzoek, naam van het onderzoek en onderzoeksnummer van de sponsor of registratienummer van het onderzoek voor meldingen in het kader van onderzoeken die niet onder Richtlijn 2001/20/EG van het Europees Parlement en de Raad van 4 april 2001 betreffende de onderlinge aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen van de lidstaten inzake de toepassing van goede klinische praktijken bij de uitvoering van klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik ⁽¹⁾ vallen;
- d) informatie over de primaire bron(nen): informatie waardoor de melder wordt geïdentificeerd, met onder meer de lidstaat van verblijf en de beroepskwalificaties;
- e) informatie waardoor de patiënt (en de ouder in het geval van een ouder-kindmelding) wordt geïdentificeerd, met onder meer de leeftijd op het moment van de aanvang van de eerste bijwerking, de leeftijdsgroep, het moment in de zwangerschap waarop de reactie/het voorval in de foetus werd waargenomen, het gewicht, de lengte en het geslacht, de datum van de laatste menstruatie en/of hoever de zwangerschap gevorderd was op het moment van de blootstelling;
- f) relevante medische voorgeschiedenis en gelijktijdige aandoeningen;
- g) de naam, zoals gedefinieerd in artikel 1, punt 20, van Richtlijn 2001/83/EG, van het (de) geneesmiddel(en) waarvan wordt vermoed dat het (zij) gerelateerd is (zijn) aan het optreden van de bijwerking, met inbegrip van interagerende geneesmiddelen, of, als de naam niet bekend is, de werkzame stof(fen) en alle andere kenmerken die de identificatie van het (de) geneesmiddel(len) mogelijk maken, onder meer de naam van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen, het nummer van de vergunning voor het in de handel brengen, het land waar de vergunning voor het in de handel brengen is verleend, de farmaceutische vorm en de wijze(n) van toediening (bij de ouder), de indicatie(s) voor gebruik in het desbetreffende geval, de toegediende dosis, begin- en einddatum van de toediening, de genomen maatregelen met betrekking tot het (de) geneesmiddel(en), en het effect van dechallenge en rechallenge voor verdachte geneesmiddelen;
- h) voor biologische geneesmiddelen het nummer van de partij;
- i) in voorkomend geval, gelijktijdig toegediende geneesmiddelen, geïdentificeerd overeenkomstig punt g), waarvan niet wordt vermoed dat zij gerelateerd zijn aan het optreden van de bijwerking, en vroegere geneesmiddelentherapie voor de patiënt (en voor de ouder);
- j) informatie over de vermoedelijke bijwerking(en): begin- en einddatum van de vermoedelijke bijwerking(en) of de duur ervan, de ernst, de gevolgen van de vermoedelijke bijwerking(en) op het moment van de laatste waarneming, intervallen tussen de toediening van het verdachte geneesmiddel en het begin van de bijwerking, de door de oorspronkelijke melder gebruikte woorden of beknopte formuleringen om de bijwerking(en) te beschrijven en de lidstaat of het derde land waar de vermoedelijke bijwerking zich heeft voorgedaan;

⁽¹⁾ PB L 121 van 1.5.2001, blz. 34.

▼B

- k) resultaten van tests en procedures die relevant zijn voor het onderzoek van de patiënt;
- l) bij overlijden van de patiënt, datum en opgegeven oorzaak van overlijden, met inbegrip van de bij de autopsie vastgestelde oorzaken;
- m) een verhalende casusbeschrijving, indien mogelijk, waarbij alle relevante informatie voor individuele gevallen wordt verstrekt, met uitzondering van niet-ernstige bijwerkingen;
- n) de redenen voor de nietigverklaring of wijziging van een individuele melding van bijwerkingen.

Voor de toepassing van punt b), verstrekt de houder van de vergunning voor het in de handel brengen die de oorspronkelijke melding heeft ingediend, op verzoek van het Bureau een kopie van het desbetreffende artikel, rekening houdend met auteursrechtelijke beperkingen, en een volledige vertaling van dat artikel in het Engels.

Voor de toepassing van punt h), moet een follow-upprocedure beschikbaar zijn om het nummer van de partij op te vragen als het niet in de oorspronkelijke melding is opgegeven.

Voor de toepassing van punt m), wordt de informatie in een logische tijdsorde gepresenteerd, volgens het chronologische verloop van de ervaring van de patiënt, met inbegrip van het klinische beloop, de therapeutische maatregelen, het resultaat en de verkregen follow-upinformatie; alle relevante bevindingen van de autopsie of het post-mortem-onderzoek worden ook in de beschrijving samengevat.

4. Als vermoedelijke bijwerkingen worden gemeld in verhalende en tekstuele beschrijvingen in een andere officiële taal van de Unie dan het Engels, verstrekt de houder van de vergunning voor het in de handel brengen de originele woordelijke tekst en een samenvatting daarvan in het Engels.

De lidstaten kunnen verhalende casusbeschrijvingen in hun officiële taal of talen verstrekken. Voor die meldingen worden casusvertalingen geleverd wanneer het Bureau of andere lidstaten daarom verzoeken met het oog op de evaluatie van potentiële signalen.

Meldingen van vermoedelijke bijwerkingen die afkomstig zijn van buiten de Unie, worden in het Engels gesteld.

*Artikel 29***Formaat van de elektronische melding van vermoedelijke bijwerkingen**

De lidstaten en de houders van een vergunning voor het in de handel brengen maken gebruik van de in artikel 26 bedoelde formaten en van de in artikel 25 bedoelde terminologie voor de elektronische melding van vermoedelijke bijwerkingen.

*HOOFDSTUK VI****Risicomanagementplannen****Artikel 30***Inhoud van het risicomanagementplan**

1. Het door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen opgestelde risicomanagementplan bevat de volgende elementen:

- a) een identificatie of typering van het veiligheidsprofiel van het (de) desbetreffende geneesmiddel(en);
- b) een indicatie van hoe het veiligheidsprofiel van het (de) desbetreffende geneesmiddel(en) verder moet worden getypeerd;
- c) een documentatie van de maatregelen om de aan het geneesmiddel verbonden risico's te voorkomen of te beperken, met inbegrip van een beoordeling van de effectiviteit van die interventies;
- d) een documentatie van de verplichtingen na toelating die als voorwaarde voor het verlenen van een vergunning voor het in de handel brengen zijn opgelegd.

2. Geneesmiddelen die dezelfde werkzame stof bevatten en aan dezelfde houder van een vergunning voor het in de handel brengen toebehoren, kunnen onder hetzelfde risicomanagementplan vallen als dit relevant is.

3. Als in een risicomanagementplan wordt verwezen naar onderzoeken na toelating, wordt aangegeven of die onderzoeken door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen worden aangevat, beheerd of gefinancierd op vrijwillige basis dan wel om te voldoen aan verplichtingen die door de nationale bevoegde autoriteiten, het Bureau of de Commissie zijn opgelegd. Alle verplichtingen na toelating worden in de samenvatting van het risicomanagementplan vermeld samen met een tijdschema.

*Artikel 31***Samenvatting van het risicomanagementplan**

1. De samenvatting van het risicomanagementplan, die overeenkomstig artikel 106, onder c), van Richtlijn 2001/83/EG en artikel 26, lid 1, onder c), van Verordening (EG) nr. 726/2004, openbaar wordt gemaakt, bevat de belangrijkste elementen van het risicomanagementplan, waarbij het accent vooral ligt op risicobeperkende werkzaamheden, en met betrekking tot de veiligheidsspecificatie van het geneesmiddel in kwestie belangrijke informatie over potentiële en geïdentificeerde risico's alsook ontbrekende informatie.

2. Als een risicomanagementplan meer dan een geneesmiddel betreft, wordt voor elk geneesmiddel een afzonderlijke samenvatting van het risicomanagementplan verstrekt.

*Artikel 32***Actualisering van het risicomanagementplan**

1. Als de houder van de vergunning voor het in de handel brengen een risicomanagementplan actualiseert, dient hij het geactualiseerde risicomanagementplan in bij de bevoegde nationale autoriteiten of het Bureau, naargelang het geval. Na overleg met de nationale bevoegde autoriteiten of het Bureau, naargelang het geval, kan de houder van de vergunning voor het in de handel brengen zich beperken tot het indienen van de modules waarop de actualisering betrekking heeft. Indien nodig verstrekt de houder van de vergunning voor het in de handel brengen de bevoegde autoriteiten of het Bureau een geactualiseerde samenvatting van het risicomanagementplan.

2. Elke ingediende versie van het risicomanagementplan heeft haar eigen versienummer en is gedateerd.

*Artikel 33***Formaat van het risicomanagementplan**

Het risicomanagementplan worden opgesteld in het in bijlage I beschreven formaat.

*HOOFDSTUK VII****Periodieke veiligheidsverslagen****Artikel 34***Inhoud van periodieke veiligheidsverslagen**

1. Het periodieke veiligheidsverslag wordt gebaseerd op alle beschikbare gegevens en legt het accent op nieuwe informatie die beschikbaar is gekomen vanaf de gegevensafsluitingsdatum van het laatste periodieke veiligheidsverslag.

2. Het periodieke veiligheidsverslag geeft een nauwkeurige raming van de aan het geneesmiddel blootgestelde populatie, met inbegrip van alle gegevens betreffende het verkoopvolume en de hoeveelheid recepten. Deze blootstellingsraming gaat vergezeld van een kwalitatieve en kwantitatieve analyse van het werkelijke gebruik waarbij, indien relevant, wordt aangegeven hoe het werkelijke gebruik verschilt van het geïndiceerde gebruik; daarvoor baseert de houder van de vergunning voor het in de handel brengen zich op alle gegevens waarover hij beschikt, met inbegrip van de resultaten van observationele onderzoeken en onderzoeken naar het geneesmiddelengebruik.

3. Het periodieke veiligheidsverslag bevat de resultaten van beoordelingen van de effectiviteit van risicobeperkende werkzaamheden die relevant zijn voor de beoordeling van risico's en voordelen.

4. De houders van een vergunning voor het in de handel brengen zijn niet verplicht systematisch gedetailleerde lijsten van individuele gevallen, met inbegrip van verhalende casusbeschrijvingen, in het periodieke veiligheidsverslag op te nemen. Zij verstrekken echter wel verhalende casusbeschrijvingen in het desbetreffende deel over risico-evaluatie van het periodieke veiligheidsverslag als zij integrerend deel uitmaken van de wetenschappelijke analyse van een signaal of veiligheidsprobleem in het desbetreffende deel over risico-evaluatie.

▼B

5. Op basis van de evaluatie van de cumulatieve veiligheidsgegevens en de analyse van risico's en voordelen trekt de houder van de vergunning voor het in de handel brengen in het periodieke veiligheidsverslag conclusies betreffende de noodzaak van veranderingen en/of maatregelen, met inbegrip van de implicaties voor de goedgekeurde samenvatting van de productkenmerken voor het (de) geneesmiddel(en) waarvoor het periodieke veiligheidsverslag wordt ingediend.

6. Tenzij anders vermeld in de in artikel 107 quater van Richtlijn 2001/83/EG bedoelde lijst van uniale referentiedata en indieningsfrequenties of anders overeengekomen met de nationale bevoegde autoriteiten of het Bureau, naargelang het geval, wordt één enkel periodiek veiligheidsverslag opgesteld voor alle geneesmiddelen die dezelfde werkzame stof bevatten en die voor één houder van een vergunning voor het in de handel brengen zijn toegelaten. Het periodieke veiligheidsverslag omvat alle indicaties, wijzen van toediening, doseringsvormen en -schema's, ongeacht de vraag of er onder andere namen of via andere procedures een vergunning voor is verleend. Als dit relevant is, worden gegevens betreffende een bijzondere indicatie, doseringsvorm of wijze van toediening of een bijzonder doseringsschema in een afzonderlijk deel van het periodieke veiligheidsverslag gepresenteerd en worden eventuele veiligheidsproblemen dienovereenkomstig behandeld.

7. Als de stof die het voorwerp uitmaakt van het periodieke veiligheidsverslag, ook is toegelaten als bestanddeel van een vastecombinatiegeneesmiddel, dient de houder van de vergunning voor het in de handel brengen, tenzij anders vermeld in de in artikel 107 quater van Richtlijn 2001/83/EG bedoelde lijst van uniale referentiedata en indieningsfrequenties, ofwel een afzonderlijk periodiek veiligheidsverslag in voor de combinatie van werkzame stoffen die voor dezelfde houder van een vergunning voor het in de handel brengen zijn toegelaten, met kruisverwijzingen naar het (de) veiligheidsverslag(en) voor de afzonderlijke werkzame stoffen, ofwel verstrekt hij de combinatiegegevens in één van de periodieke veiligheidsverslagen voor de afzonderlijke werkzame stoffen.

*Artikel 35***Formaat van periodieke veiligheidsverslagen**

1. Elektronische periodieke veiligheidsverslagen worden ingediend in het in bijlage II beschreven formaat.
2. Het Bureau kan templates voor de in bijlage II vermelde modules publiceren.

*HOOFDSTUK VIII****Veiligheidsonderzoeken na toelating****Artikel 36***Toepassingsgebied**

1. Dit hoofdstuk is van toepassing op niet-interventionele veiligheidsonderzoeken na toelating die door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen worden aangevat, beheerd of gefinancierd uit hoofde van verplichtingen die door een nationale bevoegde autoriteit, het Bureau of de Commissie zijn opgelegd overeenkomstig de artikelen 21 bis en 22 bis van Richtlijn 2001/83/EG en de artikelen 10 en 10 bis van Verordening (EG) nr. 726/2004.

▼B

2. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen zorgt ervoor dat het onderzoeksprotocol, het resumé van het eindverslag van het onderzoek en het eindverslag van het onderzoek, die overeenkomstig de artikelen 107 quindecies en 107 septdecies van Richtlijn 2001/83/EG worden verstrekt, in het Engels worden ingediend, behalve voor onderzoeken die moeten worden uitgevoerd in slechts één lidstaat, die om het onderzoek verzoekt overeenkomstig artikel 22 bis van Richtlijn 2001/83/EG. Voor laatstgenoemde onderzoeken verstrekt de houder van de vergunning voor het in de handel brengen een Engelse vertaling van de titel en het resumé van het onderzoeksprotocol, alsook een Engelse vertaling van het resumé van het eindverslag van het onderzoek.

3. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen zorgt ervoor dat alle informatie over het onderzoek op zodanige wijze wordt behandeld en opgeslagen dat een nauwkeurige rapportage, interpretatie en verificatie van die informatie mogelijk zijn, en zorgt ervoor dat de geheimhouding van de gegevens betreffende de onderzoekspersonen gewaarborgd blijft. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen zorgt ervoor dat de analytische dataset en de statistische programma's die worden gebruikt voor het genereren van de in het eindverslag van het onderzoek opgenomen gegevens, in elektronisch formaat worden bewaard en beschikbaar zijn voor audits en inspecties.

4. Het Bureau kan geschikte templates voor het protocol, het resumé en het eindverslag van het onderzoek publiceren.

*Artikel 37***Definities**

Voor de toepassing van dit hoofdstuk gelden de volgende definities:

1. „begin van de gegevensverzameling”: de datum waarop informatie over de eerste onderzoekspersoon voor het eerst in de dataset van het onderzoek wordt geregistreerd of, voor het secundaire gebruik van gegevens, de datum waarop de gegevensextractie begint;
2. „einde van de gegevensverzameling”: de datum vanaf wanneer de analytische dataset volledig beschikbaar is.

*Artikel 38***Formaat van veiligheidsonderzoeken na toelating**

Protocols, resumés en eindverslagen van niet-interventionele veiligheids-onderzoeken na toelating worden ingediend in het in bijlage III beschreven formaat.

*HOOFDSTUK IX***Slotbepalingen***Artikel 39***Gegevensbescherming**

Deze verordening geldt onverminderd de verplichtingen van de nationale bevoegde autoriteiten en van de houders van een vergunning voor het in de handel brengen met betrekking tot de verwerking van persoonsgegevens uit hoofde van Richtlijn 95/46/EG of de verplichtingen van het Bureau met betrekking tot de verwerking van persoonsgegevens uit hoofde van Verordening (EG) nr. 45/2001.

*Artikel 40***Overgangsbepalingen**

1. De verplichting voor de houders van een vergunning voor het in de handel brengen, de nationale bevoegde autoriteiten en het Bureau om de in artikel 25, onder c) tot en met g), bedoelde terminologie te gebruiken, geldt vanaf 1 juli 2016.
2. Artikel 26, lid 2, geldt vanaf 1 juli 2016.
3. De verplichting voor de houder van de vergunning voor het in de handel brengen om zich te houden aan het formaat en de inhoud als bedoeld in de artikelen 29 tot en met 38, geldt vanaf 10 januari 2013.

*Artikel 41***Inwerkingtreding en toepassing**

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

Zij is van toepassing vanaf 10 juli 2012.

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

*BIJLAGE I***Risicomanagementplannen***Formaat van het risicomanagementplan*

Het risicomanagementplan bestaat uit de volgende modules:

Deel I: Overzicht van het (de) geneesmiddel(en)

Deel II: Veiligheidsspecificatie

Module SI: Epidemiologie van de indicatie(s) en doelpopulatie(s)

Module SII: Niet-klinisch gedeelte van de veiligheidsspecificatie

Module SIII: Blootstelling in klinische proeven

Module SIV: Niet in klinische proeven onderzochte populaties

Module SV: Ervaring na toelating

Module SVI: Aanvullende EU-voorschriften voor de veiligheidsspecificatie

Module SVII: Geïdentificeerde en potentiële risico's

Module SVIII: Samenvatting van de veiligheidsproblemen

Deel III: Geneesmiddelenbewakingsplan (met inbegrip van veiligheidsonderzoeken na toelating)

Deel IV: Plannen voor efficiëntieonderzoeken na toelating

Deel V: Risicobeperkende maatregelen (met inbegrip van de evaluatie van de effectiviteit van risicobeperkende werkzaamheden)

Deel VI: Samenvatting van het risicomanagementplan

Deel VII: Bijlagen



BIJLAGE II

Formaat van de elektronische periodieke veiligheidsverslagen

Het periodieke veiligheidsverslag bestaat uit de volgende modules:

Deel I Titelpagina, met inbegrip van de handtekening

Deel II Samenvatting

Deel III Inhoudsopgave

1. Inleiding
2. Wereldwijde status van vergunningen voor het in de handel brengen
3. In het rapportage-interval om veiligheidsredenen genomen maatregelen
4. Wijzigingen in de referentie-informatie over de veiligheid
5. Geraamde blootstellings- en gebruikspatronen
 - 5.1. Cumulatieve blootstelling van onderzoekspersonen in klinische proeven
 - 5.2. Cumulatieve blootstelling en blootstelling in het interval van patiënten op basis van ervaring met het in de handel brengen
6. Gegevens in overzichtstabellen
 - 6.1. Referentie-informatie
 - 6.2. Cumulatieve overzichtstabellen van ernstige ongewenste voorvallen op basis van klinische proeven
 - 6.3. Cumulatieve en voor het interval geldende overzichtstabellen op basis van gegevensbronnen na het in de handel brengen
7. Samenvattingen van significante bevindingen van klinische proeven tijdens het rapportage-interval
 - 7.1. Voltooide klinische proeven
 - 7.2. Lopende klinische proeven
 - 7.3. Follow-up op lange termijn
 - 7.4. Ander therapeutisch gebruik van het geneesmiddel
 - 7.5. Nieuwe veiligheidsgegevens met betrekking tot vastecombinatietherapieën
8. Bevindingen van niet-interventionele onderzoeken
9. Informatie verkregen uit andere klinische proeven en bronnen
10. Niet-klinische gegevens
11. Literatuur
12. Andere periodieke verslagen
13. Gebrek aan efficiëntie in gecontroleerde klinische proeven
14. Recent verkregen belangrijke informatie

▼B

15. Overzicht over signalen: nieuw, lopend of afgesloten
16. Signaal- en risico-evaluatie
 - 16.1. Samenvattingen van veiligheidsproblemen
 - 16.2. Signaalevaluatie
 - 16.3. Evaluatie van risico's en nieuwe informatie
 - 16.4. Typering van risico's
 - 16.5. Effectiviteit van risicobeperking (indien van toepassing)
17. Evaluatie van voordelen
 - 17.1. Belangrijke basisinformatie over efficiëntie en effectiviteit
 - 17.2. Nieuw geïdentificeerde informatie over efficiëntie en effectiviteit
 - 17.3. Typering van voordelen
18. Geïntegreerde analyse van voordelen en risico's voor indicaties waarvoor een vergunning is verleend
 - 18.1. Context van voordelen en risico's — Medische noodzaak en belangrijke alternatieven
 - 18.2. Evaluatie van de analyse van voordelen en risico's
19. Conclusies en maatregelen
20. Aanhangsels bij het periodieke veiligheidsverslag



BIJLAGE III

Protocollen, resumés en eindverslagen van veiligheidsonderzoeken na toelating

1. *Formaat van het onderzoeksprotocol*

1. Titel: informatieve titel, met inbegrip van een algemeen gebruikte term om de onderzoeksopzet en het geneesmiddel, de stof of de geneesmiddelcategorie in kwestie aan te geven, en een subtitel met het identificatienummer en de datum van de laatste versie.
2. Houder van de vergunning voor het in de handel brengen.
3. Verantwoordelijke partijen, met inbegrip van een lijst van alle medewerkende instellingen en andere relevante onderzoekslocaties.
4. Resumé: op zichzelf staande samenvatting van het onderzoeksprotocol, ingedeeld als volgt:
 - a) titel en subtitels, met inbegrip van de versie en datum van het protocol en de naam en gelieerdheid van de hoofdauteur;
 - b) motivering en achtergrond;
 - c) onderzoeksvraag en -doelstellingen;
 - d) onderzoeksopzet;
 - e) populatie;
 - f) variabelen;
 - g) gegevensbronnen;
 - h) onderzoeksomvang;
 - i) gegevensanalyse;
 - j) mijlpalen.
5. Wijzigingen en actualiseringen: belangrijke wijzigingen en actualiseringen van het onderzoeksprotocol na het begin van de gegevensverzameling, met inbegrip van een rechtvaardiging voor de wijziging of actualisering, de datum van de wijziging, en een verwijzing naar het deel van het protocol waar de wijzigingen zijn aangebracht.
6. Mijlpalen: tabel met geplande data voor de volgende mijlpalen:
 - a) begin van de gegevensverzameling;
 - b) einde van de gegevensverzameling;
 - c) voortgangsverslag(en) over het onderzoek, als bedoeld in artikel 107 quaterdecies, lid 5, van Richtlijn 2001/83/EG;
 - d) tussentijds(e) verslag(en) over de onderzoeksresultaten, indien van toepassing;
 - e) eindverslag over de onderzoeksresultaten.
7. Motivering en achtergrond: beschrijving van het gevaar of de gevaren voor de veiligheid, het veiligheidsprofiel of de risicomanagementmaatregelen die ertoe leidden dat het onderzoek als verplichting voor een vergunning voor het in de handel brengen werd opgelegd.

▼B

8. Onderzoeksvraag en -doelstellingen overeenkomstig het besluit van de nationale bevoegde autoriteit die het onderzoek als verplichting heeft opgelegd.
9. Onderzoeksmethoden: beschrijving van de onderzoeksmethoden, met inbegrip van:
 - a) onderzoeksopzet;
 - b) setting: onderzoekspopulatie gedefinieerd in termen van personen, plaats, tijdvak en selectiecriteria, met inbegrip van de motivering van eventuele opname- en uitsluitingscriteria. Als een steekproef uit een bronpopulatie wordt getrokken, worden een beschrijving van de bronpopulatie en gegevens betreffende de steekproefmethoden verstrekt. Als de onderzoeksopzet een systematische evaluatie of een meta-analyse is, worden de criteria uitgelegd op grond waarvan onderzoeken worden geselecteerd en in aanmerking genomen;
 - c) variabelen;
 - d) gegevensbronnen: strategieën en gegevensbronnen voor het bepalen van blootstellingen, uitkomsten en alle andere variabelen die relevant zijn voor de onderzoeksdoelstellingen. Als voor het onderzoek gebruik zal worden gemaakt van een bestaande gegevensbron, zoals elektronische patiëntendossiers, wordt alle informatie over de geldigheid van de registratie en codering van de gegevens gerapporteerd. In het geval van een systematische evaluatie of meta-analyse worden de zoekstrategie en -processen en alle methoden voor de bevestiging van door onderzoekers verstrekte gegevens beschreven;
 - e) onderzoeksomvang: geplande onderzoeksomvang, beoogde precisie van onderzoeksramingen en berekening van de onderzoeksomvang waarbij minimaal een vooraf gespecificeerd risico met een vooraf gespecificeerde interpretatieve sterkte kan worden gedetecteerd;
 - f) gegevensbeheer;
 - g) gegevensanalyse;
 - h) kwaliteitscontrole;
 - i) beperkingen van de onderzoeksmethoden.
10. Bescherming van onderzoekspersonen: waarborgen voor de naleving van voorschriften van de lidstaten en de Unie om het welzijn en de rechten van deelnemers aan niet-interventionele veiligheidsonderzoeken na toelating te garanderen.
11. Beheer en melding van ongewenste voorvallen/bijwerkingen en andere uit medisch oogpunt belangrijke voorvallen terwijl het onderzoek loopt.
12. Plannen voor de verspreiding en mededeling van onderzoeksresultaten.
13. Referenties.
 2. *Formaat van het resumé van het eindverslag van het onderzoek*
 1. Titel en subtitels, met inbegrip van de datum van het resumé en de naam en gelieerdheid van de hoofdauteur
 2. Trefwoorden (niet meer dan vijf trefwoorden die de belangrijkste kenmerken van het onderzoek aangeven)
 3. Motivering en achtergrond
 4. Onderzoeksvraag en -doelstellingen
 5. Onderzoeksopzet
 6. Setting

▼B

7. Onderzoekspersonen en onderzoeksomvang, inclusief drop-outs
8. Variabelen en gegevensbronnen
9. Resultaten
10. Bespreking (met inbegrip van, als dit relevant is, een evaluatie van het effect van de onderzoeksresultaten op de verhouding tussen risico's en voordelen van het geneesmiddel).
11. Houder van de vergunning voor het in de handel brengen
12. Naam en gelieerdheid van de voornaamste onderzoekers

3. Formaat van het eindverslag van het onderzoek

1. Titel: titel, met inbegrip van een algemeen gebruikte term om de onderzoeksopzet aan te geven; subtitels met de datum van het eindverslag en de naam en gelieerdheid van de hoofdauteur.
2. Resumé: op zichzelf staande samenvatting als bedoeld in punt 2 van deze bijlage.
3. Houder van de vergunning voor het in de handel brengen: naam en adres van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.
4. Onderzoekers: naam, titels, diploma's, adres en gelieerdheid van de hoofd-onderzoeker en alle medeonderzoekers, en een lijst van alle medewerkende primaire instellingen en andere relevante onderzoekslocaties.
5. Mijlpalen: data voor de volgende mijlpalen:
 - a) begin van de gegevensverzameling (geplande en werkelijke data);
 - b) einde van de gegevensverzameling (geplande en werkelijke data);
 - c) voortgangsverslagen van het onderzoek;
 - d) tussentijdse verslagen over de onderzoeksresultaten, indien van toepassing;
 - e) eindverslag over de onderzoeksresultaten (geplande en werkelijke data);
 - f) alle andere belangrijke mijlpalen voor het onderzoek, waaronder de datum van registratie van het onderzoek in het elektronische onderzoeksregister.
6. Motivering en achtergrond: beschrijving van de veiligheidsproblemen naar aanleiding waarvan het onderzoek is gestart, en kritische beoordeling van relevante, al of niet gepubliceerde gegevens waarbij pertinente informatie en door het onderzoek aan te vullen leemten in de kennis worden geëvalueerd.
7. Onderzoeksvraag en -doelstellingen.
8. Wijzigingen en actualiseringen van het protocol: lijst van belangrijke wijzigingen en actualiseringen van het oorspronkelijke onderzoeksprotocol na het begin van de gegevensverzameling, met inbegrip van een rechtvaardiging voor elke wijziging of actualisering.
9. Onderzoeksmethoden
- 9.1. Onderzoeksopzet: belangrijkste elementen van de onderzoeksopzet en motivering van deze keuze.

▼B

- 9.2. Setting: setting, locaties en relevante data voor het onderzoek, met inbegrip van rekruteringsperioden, follow-up en gegevensverzameling. In het geval van een systematische evaluatie of meta-analyse, onderzoekskenmerken die als criteria worden gebruikt om onderzoeken in aanmerking te nemen, met motivering.
- 9.3. Onderzoekspersonen: bronpopulaties en acceptatiecriteria voor onderzoekspersonen. De bronnen en methoden voor de selectie van deelnemers worden medegedeeld, met inbegrip van de methoden voor de bevestiging van gevallen, alsook het aantal drop-outs en hun redenen.
- 9.4. Variabelen: alle uitkomsten, blootstellingen, voorspellers, potentiële verwarrende factoren, en effectmodificatoren, met inbegrip van operationele definities. Er worden, indien van toepassing, diagnostische criteria verstrekt.
- 9.5. Gegevensbronnen en meting: voor elke relevante variabele, gegevensbronnen en specificatie van de beoordelings- en meetmethoden. Als voor het onderzoek gebruik is gemaakt van een bestaande gegevensbron, zoals elektronische patiëntendossiers, wordt alle informatie over de geldigheid van de registratie en codering van de gegevens gerapporteerd. In het geval van een systematische evaluatie of meta-analyse, beschrijving van alle informatiebronnen, zoekstrategie, methoden voor de selectie van onderzoeken, methoden voor gegevensextractie, en alle processen voor het verkrijgen of bevestigen van gegevens van onderzoekers.
- 9.6. Vertekening.
- 9.7. Onderzoeksomvang: onderzoeksomvang, motivering van de berekening van de onderzoeksomvang en van de methode waarmee de geplande onderzoeksomvang werd bepaald.
- 9.8. Gegevenstransformatie: transformaties, berekeningen en bewerkingen op de gegevens, met inbegrip van de wijze waarop kwantitatieve gegevens in de analyses werden behandeld en welke groeperingen werden gekozen en waarom.
- 9.9. Statistische methoden: beschrijving van de volgende punten:
 - a) de belangrijkste maatregelen in het kort;
 - b) alle in het onderzoek toegepaste statistische methoden;
 - c) de methoden die zijn gebruikt om subgroepen en interacties te onderzoeken;
 - d) wat er werd gedaan in verband met ontbrekende gegevens;
 - e) eventuele gevoeligheidsanalyses;
 - f) eventuele wijzigingen in het in het onderzoeksprotocol opgenomen gegevensanalyseprogramma, met een motivering van de wijzigingen.
- 9.10. Kwaliteitscontrole: mechanismen om de gegevenskwaliteit en -integriteit te garanderen.
10. Resultaten: met de volgende onderverdeling:
 - 10.1. Deelnemers: aantal onderzoekspersonen in elk onderzoeksstadium. In het geval van een systematische evaluatie of meta-analyse, het aantal onderzoeken dat werd gescreend, beoordeeld op geschiktheid om in aanmerking te worden genomen, en in de evaluatie opgenomen, met opgave van de redenen voor uitsluiting in elk stadium.
 - 10.2. Beschrijvende gegevens: kenmerken van de deelnemers aan het onderzoek, informatie over blootstellingen en potentiële verwarrende factoren, en aantal deelnemers met ontbrekende gegevens. In het geval van een systematische evaluatie of meta-analyse, kenmerken van elk onderzoek waaruit gegevens werden geëxtraheerd.

▼B

- 10.3. Uitkomstgegevens: aantal onderzoekspersonen in de verschillende categorieën van belangrijke uitkomsten.
- 10.4. Belangrijkste resultaten: niet-gecorrigeerde ramingen en, indien van toepassing, voor verwarrende factoren gecorrigeerde ramingen en de precisie ervan. Als dit relevant is, worden ramingen van het relatieve risico omgekeerd naar het absolute risico voor een zinvol tijdvak.
- 10.5. Overige analyses.
- 10.6. Ongewenste voorvallen en bijwerkingen.
11. Bespreking
 - 11.1. Voornaamste resultaten: voornaamste resultaten ten aanzien van de onderzoeksdoelstellingen, voorafgaand onderzoek waardoor de bevindingen van het voltooide veiligheidsonderzoek na toelating worden gestaafd of tegengesproken, en indien relevant, het effect van de resultaten op de verhouding tussen risico's en voordelen van het geneesmiddel.
 - 11.2. Beperkingen: beperkingen van het onderzoek, rekening houdend met omstandigheden die de kwaliteit of de integriteit van de gegevens kunnen hebben aangetast, beperkingen van de onderzoeksaanpak en methoden die werden gebruikt om ze te verhelpen, bronnen van potentiële vertekening en imprecisie, en validering van de voorvallen. Zowel de richting als de grootte van potentiële vertekeningen worden besproken.
 - 11.3. Interpretatie: interpretatie van resultaten, rekening houdend met doelstellingen, beperkingen, veelheid van analyses, resultaten van soortgelijke onderzoeken en ander relevant bewijsmateriaal.
 - 11.4. Generaliseerbaarheid.
12. Referenties.