

REGULAMENTUL DE PUNERE ÎN APLICARE (UE) NR. 520/2012 AL COMISIEI

din 19 iunie 2012

privind efectuarea activităților de farmacovigilență prevăzute în Regulamentul (CE) nr. 726/2004 al Parlamentului European și al Consiliului și în Directiva 2001/83/CE a Parlamentului European și a Consiliului

(Text cu relevanță pentru SEE)

COMISIA EUROPEANĂ,

având în vedere Tratatul privind funcționarea Uniunii Europene,

având în vedere Regulamentul (CE) nr. 726/2004 al Parlamentului European și al Consiliului din 31 martie 2004 de stabilire a procedurilor comunitare privind autorizarea și supravegherea medicamentelor de uz uman și veterinar și de instituire a unei Agenții Europene pentru Medicamente ⁽¹⁾, în special articolul 87a,

având în vedere Directiva 2001/83/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 6 noiembrie 2001 de instituire a unui cod comunitar cu privire la medicamentele de uz uman ⁽²⁾, în special articolul 108,

întrucât:

- (1) Regulamentul (UE) nr. 1235/2010 al Parlamentului European și al Consiliului din 15 decembrie 2010 privind modificarea, în ceea ce privește farmacovigilența medicamentelor de uz uman, a Regulamentului (CE) nr. 726/2004 de stabilire a procedurilor comunitare privind autorizarea și supravegherea medicamentelor de uz uman și veterinar și de instituire a unei Agenții Europene pentru Medicamente și a Regulamentului (CE) nr. 1394/2007 privind medicamentele pentru terapie avansată ⁽³⁾ a consolidat și raționalizat monitorizarea siguranței medicamentelor care au fost introduse pe piață în Uniune. Dispoziții similare au fost introduse prin Directiva 2010/84/UE a Parlamentului European și a Consiliului din 15 decembrie 2010 de modificare, în ceea ce privește farmacovigilența, a Directivei 2001/83/CE de instituire a unui cod comunitar cu privire la medicamentele de uz uman ⁽⁴⁾ în Directiva 2001/83/CE.
- (2) Activitățile de farmacovigilență acoperă întregul ciclu al gestionării medicamentelor de uz uman în ceea ce privește siguranța.
- (3) Regulamentul (UE) nr. 1235/2010 și Directiva 2010/84/UE au introdus conceptul de dosar standard al sistemului de farmacovigilență. În vederea reflectării corecte a sistemului de farmacovigilență utilizat de titularul autorizației de introducere pe piață, întocmirea dosarului standard al sistemului de farmacovigilență ar trebui să conțină informații și documente esențiale, care să acopere toate aspectele legate de farmacovigilență, inclusiv informațiile privind sarcinile care au fost subcontractate. Aceasta ar trebui să contribuie la planificarea și efectuarea adecvată a auditurilor de către titularul autori-

zației de introducere pe piață și la supravegherea activităților de farmacovigilență de către persoana calificată responsabilă cu farmacovigilența. În același timp, aceasta ar trebui să permită autorităților competente naționale să verifice conformitatea privind toate aspectele sistemului.

- (4) Informațiile conținute în dosarul standard al sistemului de farmacovigilență ar trebui să fie actualizate astfel încât să reflecte orice modificări care au fost realizate și să asigure pentru autoritățile competente naționale accesul rapid și disponibilitatea în scopul inspecției.
- (5) Sistemele de control al calității ar trebui să facă parte integrantă din sistemul de farmacovigilență. Cerințele minime pentru sistemul de control al calității pentru efectuarea activităților de farmacovigilență ar trebui să garanteze că titularii autorizațiilor de introducere pe piață, autoritățile competente naționale și Agenția Europeană pentru Medicamente (denumită în continuare „agenția”) instituie un sistem de control al calității adecvat și eficient, care prevede monitorizarea eficientă a conformității și documentarea precisă și corespunzătoare a tuturor măsurilor adoptate. Acestea ar trebui, de asemenea, să garanteze faptul că titularii autorizațiilor de introducere pe piață, autoritățile competente naționale și agenția dispun de suficient personal competent, calificat și format în mod corespunzător.
- (6) Aderarea la un sistem de control al calității bine definit ar trebui să garanteze efectuarea tuturor activităților de farmacovigilență într-un mod care să permită, în măsura posibilităților, obținerea rezultatelor sau obiectivelor dorite privind calitatea pentru îndeplinirea sarcinilor în domeniul farmacovigilenței.
- (7) În cadrul sistemului lor de control al calității, autoritățile competente naționale și agenția ar trebui să stabilească puncte de contact, pentru a facilita interacțiunea dintre autoritățile naționale competente, agenție, Comisie, titularii autorizațiilor de introducere pe piață și persoanele care raportează informații privind riscurile prezentate de medicamente, în conformitate cu articolul 101 alineatul (1) al doilea paragraf din Directiva 2001/83/CE.
- (8) În cazul în care titularii autorizației de introducere pe piață, autoritățile competente naționale și agenția utilizează indicatori de performanță pentru desfășurarea corespunzătoare a activităților de farmacovigilență, indicatorii respectivi ar trebui să fie documentați.

⁽¹⁾ JO L 136, 30.4.2004, p. 1.

⁽²⁾ JO L 311, 28.11.2001, p. 67.

⁽³⁾ JO L 348, 31.12.2010, p. 1.

⁽⁴⁾ JO L 348, 31.12.2010, p. 74.

- (9) Activitățile de farmacovigență se bazează din ce în ce mai mult pe monitorizarea periodică a unor baze de date vaste, cum ar fi baza de date Eudravigilance. Deși se preconizează că baza de date Eudravigilance va fi o sursă majoră de informații în materie de farmacovigență, ar trebui să se țină seama și de informațiile referitoare la farmacovigență provenite din alte surse.
- (10) Titularii autorizațiilor de introducere pe piață, autoritățile competente naționale și agenția ar trebui să monitorizeze în permanență datele din Eudravigilance pentru a stabili dacă au apărut riscuri noi sau dacă s-au produs modificări cu privire la riscurile existente și dacă riscurile respective au un impact asupra raportului riscuri/beneficii al medicamentului. Aceștia ar trebui să valideze și să confirme semnalele, după caz, pe baza examinării rapoartelor de siguranță individuale, a datelor agregate produse de sistemele sau studiile de supraveghere, a informațiilor din literatura de specialitate sau a altor surse de date. Prin urmare, este necesar să se stabilească cerințe comune pentru detectarea semnalelor, clarificarea rolurilor în materie de monitorizare care revin titularilor autorizațiilor de introducere pe piață, autorităților competente naționale și, respectiv, agenției, clarificarea modului în care semnalele sunt validate și confirmate, după caz, și precizarea procesului general de gestionare a semnalelor.
- (11) Ca principiu general, detectarea semnalelor ar trebui să urmeze o metodologie recunoscută. Cu toate acestea, metodologia poate varia în funcție de tipul de medicament vizat de aceasta.
- (12) Utilizarea terminologiei, formatelor și standardelor convenite la nivel internațional ar trebui să faciliteze interoperabilitatea sistemelor utilizate pentru executarea activităților de farmacovigență și evită dublarea activităților de codificare referitoare la aceleași informații. Aceasta ar permite, de asemenea, un schimb de informații mai ușor între autoritățile de reglementare la nivel internațional.
- (13) Pentru a simplifica raportarea reacțiilor adverse suspectate, titularul autorizației de introducere pe piață și statele membre ar trebui să raporteze reacțiile respective numai în baza de date Eudravigilance. Baza de date Eudravigilance ar trebui să fie dotată cu capacitatea de a transmite imediat mai departe rapoartele referitoare la reacțiile adverse suspectate primite de la titularii autorizațiilor de introducere pe piață către statele membre pe al căror teritoriu a avut loc reacția adversă. Prin urmare, este necesar să se stabilească un format electronic comun de raportare a reacțiilor adverse suspectate de către titularii autorizațiilor de introducere pe piață și statele membre către baza de date Eudravigilance.
- (14) Rapoartele periodice actualizate privind siguranța sunt un instrument important pentru a monitoriza evoluția profilului de siguranță al unui medicament după ce acesta a fost introdus pe piața Uniunii, inclusiv o (re)evaluare integrată a raportului beneficii/riscuri.
- Pentru a facilita prelucrarea și evaluarea lor, ar trebui să fie stabilite cerințe comune privind conținutul și formatul.
- (15) Planurile de gestionare a riscurilor sunt cerute în cazul tuturor noilor cereri de obținere a autorizației de introducere pe piață. Acestea conțin o descriere detaliată a sistemului de gestionare a riscurilor utilizat de titularul autorizației de introducere pe piață. Pentru a facilita elaborarea planurilor de gestionare a riscurilor, precum și evaluarea lor de către autoritățile competente, ar trebui să fie stabilite cerințe comune privind conținutul și formatul.
- (16) În cazul în care autoritățile competente sunt preocupate cu privire la siguranța unui medicament, acestea ar trebui să poată impune titularilor de autorizații de introducere pe piață obligația de a efectua studii de siguranță postautorizare. Titularul autorizației de introducere pe piață ar trebui să transmită un proiect de protocol înainte de efectuarea studiilor respective. De asemenea, titularul autorizației de introducere pe piață ar trebui să transmită, la momentul potrivit, un rezumat al studiului și un raport final privind studiul. Este adecvat să se prevadă ca protocolul, rezumatul și raportul final privind studiul să respecte un format comun cu scopul de a facilita aprobarea și monitorizarea studiilor respective de către Comitetul consultativ pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigență sau de către autoritățile competente, în cazul studiilor care urmează a fi efectuate într-un stat membru care solicită efectuarea unui studiu în conformitate cu articolul 22a din Directiva 2001/83/CE..
- (17) Prezentul regulament ar trebui să se aplice fără a aduce atingere Directivei 95/46/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 24 octombrie 1995 privind protecția persoanelor fizice în ceea ce privește prelucrarea datelor cu caracter personal și libera circulație a acestor date ⁽¹⁾ și Regulamentului (CE) nr. 45/2001 al Parlamentului European și al Consiliului din 18 decembrie 2000 privind protecția persoanelor fizice cu privire la prelucrarea datelor cu caracter personal de către instituțiile și organele comunitare și privind libera circulație a acestor date ⁽²⁾. Dreptul fundamental la protecția datelor cu caracter personal ar trebui să fie garantat în mod integral și eficient în cadrul tuturor activităților de farmacovigență. Scopul protejării sănătății publice constituie un interes public important și prin urmare prelucrarea datelor cu caracter personal ar trebui să fie justificată în cazul în care datele identificabile cu caracter personal sunt prelucrate numai dacă este necesar și doar atunci când părțile implicate evaluează această necesitate în fiecare etapă a procesului de farmacovigență. Autoritățile competente naționale și titularii de autorizații de introducere pe piață pot să folosească pseudonime în locul datelor identificabile cu caracter personal, atunci când acest lucru este adecvat.
- (18) Măsurile prevăzute de prezentul regulament sunt conforme cu avizul Comitetului permanent pentru medicamente de uz uman,

⁽¹⁾ JO L 281, 23.11.1995, p. 31.

⁽²⁾ JO L 8, 12.1.2001, p. 1.

ADOPTĂ PREZENTUL REGULAMENT:

CAPITOLUL I

Dosarul standard al sistemului de farmacovigilență

Articolul 1

Structura dosarului standard al sistemului de farmacovigilență

(1) Informațiile din dosarul standard al sistemului de farmacovigilență sunt precise și reflectă sistemul de farmacovigilență în vigoare.

(2) Titularul autorizației de introducere pe piață poate, după caz, utiliza sisteme de farmacovigilență separate pentru diferite categorii de medicamente. Fiecare astfel de sistem se descrie într-un dosar standard separat al sistemului de farmacovigilență.

Toate medicamentele pentru care titularul autorizației de introducere pe piață a obținut o autorizație de introducere pe piață în conformitate cu Directiva 2001/83/CE sau cu Regulamentul (CE) nr. 726/2004 fac obiectul unui dosar standard al sistemului de farmacovigilență.

Articolul 2

Conținutul dosarului standard al sistemului de farmacovigilență

Dosarul standard al sistemului de farmacovigilență conține cel puțin următoarele elemente:

1. următoarele informații referitoare la persoana calificată responsabilă cu farmacovigilența:

(a) o descriere a responsabilităților care atestă că persoana calificată responsabilă cu farmacovigilența deține suficientă autoritate în sistemul de farmacovigilență pentru a promova, menține și îmbunătăți conformitatea cu sarcinile și responsabilitățile în materie de farmacovigilență;

(b) un scurt *curriculum vitae* al persoanei calificate responsabile cu farmacovigilența, inclusiv o dovadă a înregistrării în baza de date Eudravigilance;

(c) detaliile de contact ale persoanei calificate responsabile cu farmacovigilența;

(d) detalii cu privire la procedura alternativă care trebuie aplicată în absența persoanei calificate responsabile cu farmacovigilența;

(e) responsabilitățile persoanei de contact pentru problemele în materie de farmacovigilență, în cazul în care o astfel de persoană a fost numită la nivel național în conformitate cu articolul 104 alineatul (4) din Directiva 2001/83/CE, inclusiv datele de contact ale acesteia;

2. o descriere a structurii organizatorice a titularului autorizației de introducere pe piață, inclusiv menționarea amplasamentului (amplasamentelor) unde se desfășoară activitățile de farmacovigilență următoare: colectarea rapoartelor de

siguranță individuale, evaluarea, înregistrarea cazurilor în baza de date privind siguranța, producerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța, detectarea și analiza semnalelor, gestionarea planului de gestionare a riscurilor, gestionarea studiilor pre- și postautorizare și gestionarea variațiilor de siguranță ale termenilor de acordare a autorizațiilor de introducere pe piață;

3. o descriere a localizării, funcționalității și responsabilității operaționale a sistemelor informatice și bazelor de date folosite pentru a primi, agrega, înregistra și raporta informațiile privind siguranța și o evaluare a adecvării acestora la scop;

4. o descriere a gestionării și înregistrării datelor și a procesului utilizat pentru fiecare dintre următoarele activități de farmacovigilență:

(a) monitorizarea continuă a raportului riscuri-beneficii pentru medicamentul (medicamentele) în cauză, a rezultatului monitorizării respective și a procesului decizional pentru luarea măsurilor corespunzătoare;

(b) operarea sistemului (sistemelor) de gestionare a riscurilor și de monitorizare a rezultatelor măsurilor de minimizare a riscurilor;

(c) colectarea, evaluarea și transmiterea rapoartelor de siguranță individuale;

(d) redactarea și transmiterea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța;

(e) procedurile de comunicare a problemelor în materie de siguranță și a variațiilor de siguranță ale rezumatului caracteristicilor medicamentului și prospectului însoțitor către profesioniștii din domeniul sănătății și publicul general;

5. o descriere a sistemului de control al calității pentru executarea activităților de farmacovigilență, inclusiv a următoarelor elemente:

(a) o descriere a gestionării resurselor umane menționată la articolul 10, care conține următoarele elemente: o descriere a structurii organizatorice pentru efectuarea activităților de farmacovigilență, cu trimitere la locul în care se află informațiile privind gradul de calificare a personalului; o descriere sumară a conceptului de formare, inclusiv o trimitere la localizarea dosarelor de instruire; instrucțiuni pentru procesele critice;

(b) o descriere a sistemului de evidență menționat la articolul 12, inclusiv locul unde se află documentele utilizate pentru activitățile de farmacovigilență;

(c) o descriere a sistemului de monitorizare a modului de funcționare a sistemului de farmacovigilență și a conformității cu articolul 11;

6. dacă este cazul, o descriere a serviciilor și/sau activităților subcontractate de către titularul autorizației de introducere pe piață în conformitate cu articolul 6 alineatul (1).

Articolul 3

Conținutul anexei la dosarul standard al sistemului de farmacovigilență

Dosarul standard al sistemului de farmacovigilență conține în anexă următoarele documente:

1. o listă a medicamentelor cuprinse în dosarul standard al sistemului de farmacovigilență, inclusiv denumirea medicamentului, denumirea comună internațională (DCI) a substanței (substanțelor) active și statul membru (statele membre) în care autorizația este valabilă;
2. o listă cu reguli și proceduri scrise în vederea conformității cu articolul 11 alineatul (1);
3. lista subcontractanților menționați la articolul 6 alineatul (2);
4. o listă de sarcini care au fost delegate de către persoana calificată responsabilă cu farmacovigilența;
5. o listă a tuturor auditurilor programate și finalizate;
6. dacă este cazul, o listă a indicatorilor de performanță menționată la articolul 9;
7. dacă este cazul, o listă a altor dosare standard ale sistemului de farmacovigilență deținute de către același titular de autorizație de introducere pe piață;
8. un jurnal care să conțină informațiile menționate la articolul 5 alineatul (4).

Articolul 4

Întreținere

(1) Titularul autorizației de introducere pe piață actualizează dosarul standard al sistemului de farmacovigilență și, în cazul în care este necesar, îl revizuieste pentru a ține seama de experiența acumulată și de progresele tehnice și științifice, precum și de modificările Directivei 2001/83/CE și ale Regulamentului (CE) nr. 726/2004.

(2) Dosarul standard al sistemului de farmacovigilență și anexa fac obiectul unor controale și indică numărul versiunii și data la care au fost revizuite ultima dată de către titularul autorizației de introducere pe piață.

(3) Orice abatere de la procedurile de farmacovigilență, impactul, precum și gestionarea acestora sunt înscrise în dosarul standard al sistemului de farmacovigilență până la momentul în care abaterea este soluționată.

(4) Fără a aduce atingere cerințelor prevăzute în Regulamentul (CE) nr. 1234/2008 al Comisiei din 24 noiembrie 2008 privind examinarea modificării condițiilor autorizațiilor de introducere pe piață acordate pentru medicamentele de uz uman și veterinar⁽¹⁾, titularul autorizației de introducere pe piață notifică imediat agenției orice modificare a amplasamentului în care se află dosarul standard al sistemului de farmacovigilență sau orice modificare a informațiilor de contact și a numelui persoanei calificate responsabile cu farmacovigilența. Agenția actualizează baza de date Eudravigilance menționată la articolul 24 alineatul (1) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004 și, în cazul în care este necesar, actualizează în consecință

portalul web privind medicamentele europene menționat la articolul 26 alineatul (1) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004.

Articolul 5

Formatul documentelor conținute de dosarul standard al sistemului de farmacovigilență

(1) Documentele conținute de dosarul standard al sistemului de farmacovigilență sunt complete și lizibile. Dacă este cazul, informațiile pot fi furnizate sub formă de grafice sau diagrame flux. Toate documentele sunt indexate și arhivate în așa fel încât să se asigure recuperarea lor exactă și rapidă pe întreg parcursul perioadei de păstrare a evidențelor.

(2) Informațiile și documentele din dosarul standard al sistemului de farmacovigilență pot fi prezentate în module în conformitate cu sistemul definit în detaliu în orientările privind bunele practici de farmacovigilență.

(3) Dosarul standard al sistemului de farmacovigilență poate fi păstrat în format electronic, cu condiția ca mijloacele media utilizate pentru stocare să rămână lizibile în timp și ca un exemplar tipărit și prezentat într-un mod ușor de consultat să poată fi pus la dispoziție pentru audit și inspecții.

(4) Titularul autorizației de introducere pe piață înregistrează în jurnalul menționat la articolul 3 punctul 8 orice modificare a conținutului dosarului standard al sistemului de farmacovigilență efectuată în ultimii cinci ani, cu excepția informațiilor menționate la articolul 2 punctul 1 literele (b)-(e) și la articolul 3. Titularul autorizației de introducere pe piață menționează în jurnal data, persoana responsabilă pentru modificare și, după caz, motivul modificării.

Articolul 6

Subcontractare

(1) Titularul autorizației de introducere pe piață poate subcontracta către terți anumite activități ale sistemului de farmacovigilență. Cu toate acestea, titularul autorizației de introducere pe piață poartă întreaga răspundere pentru exhaustivitatea și acuratețea dosarului standard al sistemului de farmacovigilență.

(2) Titularul autorizației de introducere pe piață întocmește o listă a tuturor subcontractelor existente între acesta și părțile terțe menționate la alineatul (1), specificând produsul (produsele) și teritoriul (teritoriile) în cauză.

Articolul 7

Disponibilitatea și amplasamentul dosarului standard al sistemului de farmacovigilență

(1) Dosarul standard al sistemului de farmacovigilență este păstrat fie la amplasamentul din Uniune în care sunt îndeplinite principalele activități de farmacovigilență de către titularul

⁽¹⁾ JO L 334, 24.11.2008, p. 7.

autorizației de introducere pe piață, fie la amplasamentul din Uniune în care își desfășoară activitatea persoana calificată responsabilă cu farmacovigilența.

(2) Titularul autorizației de introducere pe piață se asigură că persoana calificată în materie de farmacovigilență are acces permanent la dosarul standard al sistemului de farmacovigilență.

(3) Dosarul standard al sistemului de farmacovigilență este la dispoziție în permanență și imediat pentru inspecție la locul unde este păstrat.

În cazul în care dosarul standard al sistemului de farmacovigilență este păstrat în format electronic în conformitate cu articolul 5 alineatul (3), este suficient ca, în sensul prezentului articol, datele stocate în format electronic să fie disponibile în mod direct în amplasamentul în care este păstrat dosarul standard al sistemului de farmacovigilență.

(4) În sensul articolului 23 alineatul (4) din Directiva 2001/83/CE, autoritatea națională competentă își poate limita cererea la anumite module sau părți ale dosarului standard al sistemului de farmacovigilență, iar titularul autorizației de introducere pe piață suportă costurile de depunere a copiei dosarului standard al sistemului de farmacovigilență.

(5) Autoritatea națională competentă și agenția pot solicita titularului autorizației de introducere pe piață să transmită la intervale regulate o copie a jurnalului menționat la articolul 3 punctul 8.

CAPITOLUL II

Cerințe minime privind sistemele de control al calității pentru executarea activităților de farmacovigilență

Secțiunea 1

Dispoziții generale

Articolul 8

Sistemul de control al calității

(1) Titularii de autorizații de introducere pe piață, autoritățile competente naționale și agenția înființează și utilizează un sistem de control al calității care este adecvat și eficace pentru executarea activităților lor de farmacovigilență.

(2) Sistemul de control al calității cuprinde structura organizatorică, responsabilitățile, procedurile, procesele și resursele, gestionarea adecvată a resurselor, gestionarea conformității și gestionarea înregistrărilor.

(3) Sistemul de control al calității se bazează pe toate activitățile următoare:

- (a) planificarea calității: instituirea unor structuri și planificarea de procese integrate și coerente;
- (b) aderența la calitate: îndeplinirea de sarcini și responsabilități în conformitate cu cerințele în materie de calitate;
- (c) controlul și asigurarea calității: monitorizarea și evaluarea eficienței modului în care structurile și procesele au fost instituite și a eficienței proceselor care sunt în curs de a fi efectuate;

(d) îmbunătățiri în materie de calitate: corectarea și îmbunătățirea structurilor și proceselor, atunci când este necesar.

(4) Toate elementele, cerințele și dispozițiile adoptate pentru sistemul de control al calității trebuie să aibă la bază o documentație sistematică și ordonată sub formă de politici și proceduri scrise, precum planurile în materie de calitate, manualele referitoare la calitate și evidențele privind calitatea.

(5) Toate persoanele implicate în procedurile și procesele sistemelor de control al calității instituite de autoritățile naționale competente și agenție pentru executarea activităților de farmacovigilență sunt responsabile de buna funcționare a sistemelor respective de control al calității și pun în aplicare o abordare sistematică privind calitatea și privind punerea în aplicare și întreținerea sistemului de control al calității.

Articolul 9

Indicatori de performanță

(1) Titularul autorizației de introducere pe piață, autoritățile competente naționale și agenția pot utiliza indicatori de performanță pentru a monitoriza în permanență desfășurarea corespunzătoare a activităților de farmacovigilență.

(2) Agenția poate publica o listă de indicatori de performanță pe baza unei recomandări a Comitetului pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență.

Secțiunea 2

Cerințe minime privind sistemele de control al calității pentru efectuarea activităților de farmacovigilență de către titularii de autorizații de introducere pe piață

Articolul 10

Gestionarea resurselor umane

(1) Titularul autorizației de introducere pe piață dispune de suficient personal competent, calificat și instruit corespunzător pentru executarea activităților de farmacovigilență.

În sensul primului paragraf, titularul autorizației de introducere pe piață se asigură că persoana calificată responsabilă cu farmacovigilența a dobândit cunoștințe teoretice și practice adecvate pentru exercitarea de activități de farmacovigilență. În cazul în care persoana calificată nu a finalizat formarea de bază în medicină, în conformitate cu articolul 24 din Directiva 2005/36/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 7 septembrie 2005 privind recunoașterea calificărilor profesionale ⁽¹⁾, titularul autorizației de introducere pe piață se asigură că persoana calificată responsabilă cu farmacovigilența este asistată de o persoană formată în medicină. Această asistență se documentează în mod corespunzător.

(2) Sarcinile personalului de conducere și de supraveghere, inclusiv persoanele calificate responsabile cu farmacovigilența, sunt detaliate în fișa postului. Relațiile de subordonare ierarhică sunt stabilite în organigramă. Titularul autorizației

⁽¹⁾ JO L 255, 30.9.2005, p. 22.

de introducere pe piață se asigură că persoana calificată responsabilă cu farmacovigilența are suficientă autoritate pentru a influența funcționarea sistemului de control al calității și exercitarea activităților de farmacovigilență ale titularului autorizației de introducere pe piață.

(3) Tot personalul implicat în exercitarea activităților de farmacovigilență beneficiază de cursuri de formare inițială și continuă, în ceea ce privește rolul și responsabilitățile lor. Titularul autorizației de introducere pe piață păstrează evidențele și planurile de formare pentru documentarea, întreținerea și dezvoltarea competențelor personalului și le pune la dispoziție pentru audit sau inspecție.

(4) Titularul autorizației de introducere pe piață furnizează instrucțiuni adecvate privind procesele care trebuie utilizate în caz de urgență, inclusiv în ceea ce privește continuitatea activității.

Articolul 11

Managementul conformității

(1) Se pun în aplicare proceduri și procese specifice sistemului de control al calității pentru a asigura următoarele:

- (a) efectuarea de către titularul autorizației de introducere pe piață a monitorizării continue a datelor privind farmacovigilența, examinării opțiunilor de reducere la minimum a riscurilor și prevenire și adoptarea de către acesta a măsurilor adecvate;
- (b) evaluarea științifică de către titularul autorizației de introducere pe piață a tuturor informațiilor referitoare la riscurile prezentate de medicamente, astfel cum se prevede la articolul 101 alineatul (1) al doilea paragraf din Directiva 2001/83/CE;
- (c) transmiterea de date precise și verificabile privind reacțiile adverse grave și reacțiile adverse care nu sunt grave către baza de date Eudragilance, în termenele prevăzute la articolul 107 alineatul (3) primul și respectiv al doilea paragraf din Directiva 2001/83/CE;
- (d) calitatea, integritatea și exhaustivitatea informațiilor transmise privind riscurile prezentate de medicamente, inclusiv procedeele de evitare a transmiterii duble și de validare a semnalelor în conformitate cu articolul 21 alineatul (2);
- (e) comunicarea eficientă între titularul autorizației de introducere pe piață, autoritățile naționale competente și agenția, inclusiv comunicarea privind noile riscuri sau modificarea unor riscuri, dosarul standard al sistemului de farmacovigilență, sistemele de gestionare a riscurilor, măsurile de reducere la minimum a riscurilor, rapoartele periodice actualizate privind siguranța, acțiunile corective și preventive și studiile postautorizare;
- (f) actualizarea informațiilor privind medicamentele de către titularul autorizației de introducere pe piață în funcție de progresele științifice, inclusiv în funcție de evaluările și recomandările publicate pe portalul web privind medicamentele europene, pe baza monitorizării continue de către titularul autorizației de introducere pe piață a informațiilor publicate pe portalul web european privind medicamentele;

(g) comunicarea corespunzătoare de către titularul autorizației de introducere pe piață a informațiilor relevante în materie de siguranță către personalul medico-sanitar și pacienți.

(2) În cazul în care un titular de autorizație de introducere pe piață subcontractează unele dintre sarcinile sale în materie de farmacovigilență, acesta păstrează responsabilitatea de a se asigura că se aplică un sistem eficient de control al calității cu privire la sarcinile respective.

Articolul 12

Gestionarea evidențelor și păstrarea datelor

(1) Titularii autorizațiilor de introducere pe piață înregistrează toate informațiile referitoare la farmacovigilență și se asigură că acestea sunt gestionate și stocate astfel încât să permită raportarea exactă, interpretarea și verificarea informațiilor.

Titularii autorizațiilor de introducere pe piață instituie un sistem de evidență a tuturor documentelor utilizate pentru activități de farmacovigilență care să asigure posibilitatea recuperării acestor documente, precum și trasabilitatea măsurilor luate pentru a investiga preocupările în materie de siguranță, a termenelor pentru aceste investigații și a deciziilor în materie de probleme de siguranță, inclusiv data la care acestea au survenit și procesul decizional.

Titularii autorizațiilor de introducere pe piață instituie mecanisme care să permită trasabilitatea și monitorizarea ulterioară a rapoartelor privind reacțiile adverse.

(2) Titularii de autorizații de introducere pe piață iau măsurile necesare pentru ca elementele menționate la articolul 2 să fie păstrate timp de cel puțin cinci ani după ce sistemul descris în dosarul standard al sistemului de farmacovigilență a fost suprimat în mod oficial de către titularul autorizației de introducere pe piață.

Datele în materie de farmacovigilență și documentele referitoare la medicamentele individuale autorizate se păstrează atâta timp cât este autorizat medicamentul și timp de cel puțin 10 ani după ce autorizația de introducere pe piață a acestuia a încetat să mai existe. Cu toate acestea, documentele sunt reținute pentru o perioadă mai îndelungată în cazul în care acest lucru este prevăzut de dreptul Uniunii sau de dreptul intern.

Articolul 13

Audit

(1) Auditurile sistemului de asigurare a calității bazate pe identificarea riscurilor trebuie să fie efectuate la intervale regulate pentru a se garanta că sistemul de asigurare a calității respectă cerințele prevăzute la articolele 8, 10, 11 și 12 pentru astfel de sisteme și pentru a determina eficiența acestuia. Auditurile respective sunt efectuate de către persoane fizice care nu au o implicare directă sau responsabilitate pentru aspectele sau procesele care sunt auditate.

(2) Atunci când este necesar, se aplică o acțiune corectivă (acțiuni corective), inclusiv un audit de monitorizare ulterioară a deficiențelor. Pentru fiecare audit și fiecare audit de monitorizare se redactează un raport privind rezultatele auditului. Raportul de audit este transmis managerului responsabil în domeniul aspectelor auditate. Datele și rezultatele auditurilor și ale auditurilor de monitorizare sunt documentate în conformitate cu articolul 104 alineatul (2) al doilea paragraf din Directiva 2001/83/CE.

Secțiunea 3

Cerințe minime privind sistemele de control al calității pentru executarea activităților de farmacovigilență de către autoritățile naționale competente și agenție

Articolul 14

Gestionarea resurselor umane

(1) Autoritățile naționale competente și agenția dispun de suficient personal competent, calificat și instruit corespunzător pentru executarea activităților de farmacovigilență.

Structurile organizatorice și distribuția sarcinilor și responsabilităților sunt clare și, în măsura în care este necesar, accesibile. Sunt stabilite puncte de contact.

(2) Toți membrii personalului implicați în exercitarea activităților de farmacovigilență beneficiază de formare inițială și continuă. Autoritățile naționale competente și agenția păstrează evidențele și planurile de formare pentru documentarea, întreținerea și dezvoltarea competențelor personalului și le pun la dispoziție pentru audit.

(3) Autoritățile naționale competente și agenția furnizează personalului lor instrucțiuni adecvate privind procedeele care trebuie utilizate în caz de urgență, inclusiv privind continuitatea activității.

Articolul 15

Managementul conformității

(1) Autoritățile competente naționale și agenția stabilesc proceduri și procese specifice în vederea atingerii tuturor obiectivelor de mai jos:

(a) asigurarea evaluării calității, inclusiv a exhaustivității, datelor transmise privind farmacovigilența;

(b) asigurarea evaluării datelor privind farmacovigilența și prelucrarea acestora în termenele prevăzute în Directiva 2001/83/CE și Regulamentul (CE) nr. 726/2004;

(c) asigurarea independenței în exercitarea activităților de farmacovigilență;

(d) asigurarea comunicării eficiente între diferitele autorități naționale competente și între autoritățile naționale competente și agenție, precum și cu pacienții, cadrele medicale, titularii autorizațiilor de introducere pe piață și publicul larg;

(e) garantarea faptului că autoritățile naționale competente și agenția se informează reciproc și informează Comisia cu privire la intenția lor de a face anunțuri referitoare la siguranța unui medicament autorizat în mai multe state membre sau a unei substanțe active conținute de un asemenea medicament în conformitate cu articolul 106a din Directiva 2001/83/CE;

(f) efectuarea de inspecții, inclusiv inspecții premergătoare autorizării.

(2) În afară de procedurile menționate la alineatul (1), autoritățile naționale competente trebuie să dispună de proceduri de colectare și înregistrare a tuturor reacțiilor adverse suspectate pe teritoriul lor.

(3) Agenția stabilește proceduri pentru monitorizarea literaturii de specialitate în conformitate cu articolul 27 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004.

Articolul 16

Gestionarea evidențelor și păstrarea datelor

(1) Autoritățile naționale competente și agenția înregistrează toate informațiile referitoare la farmacovigilență și se asigură că acestea sunt gestionate și stocate astfel încât să permită raportarea exactă, interpretarea și verificarea informațiilor.

Acestea instituie un sistem de evidență a tuturor documentelor utilizate pentru activități de farmacovigilență care să asigure posibilitatea recuperării acestor documente, precum și trasabilitatea măsurilor luate pentru a investiga preocupările în materie de siguranță, a termenelor pentru aceste investigații și a deciziilor în materie de probleme de siguranță, inclusiv data la care acestea au survenit și procesul decizional.

(2) Autoritățile competente naționale și agenția iau măsurile necesare pentru ca documentele esențiale care descriu sistemul lor de farmacovigilență să fie păstrate timp de cel puțin cinci ani după ce sistemul a fost suprimat în mod oficial.

Datele privind farmacovigilența și documentele referitoare la medicamentele individuale autorizate se păstrează atâta timp cât medicamentul este autorizat și timp de cel puțin 10 ani după data de expirare a autorizației de introducere pe piață. Cu toate acestea, documentele sunt reținute pentru o perioadă mai îndelungată în cazul în care acest lucru este prevăzut de dreptul Uniunii sau de dreptul intern.

Articolul 17

Audit

(1) Auditurile sistemului de control al calității bazate pe identificarea riscurilor sunt efectuate la intervale regulate, în conformitate cu o metodologie comună, pentru a se garanta că sistemul de control al calității respectă cerințele prevăzute la articolele 8, 14, 15 și 16 și pentru a asigura eficiența acestuia.

(2) Atunci când este necesar, se aplică acțiuni corective, inclusiv un audit de monitorizare ulterioară a aspectelor deficitare. Raportul de audit este transmis managerului responsabil în domeniul aspectelor auditate. Datele și rezultatele auditurilor și ale auditurilor de monitorizare sunt documentate.

CAPITOLUL III

Cerințe minime pentru monitorizarea datelor existente în baza de date Eudravigilance

Articolul 18

Cerințe generale

(1) Agenția și autoritățile naționale competente cooperează în scopul monitorizării datelor din baza de date Eudravigilance.

(2) Titularii autorizațiilor de introducere pe piață monitorizează datele existente în baza de date Eudravigilance în limitele accesului lor la baza de date respectivă.

(3) Titularii de autorizații de introducere pe piață, autoritățile naționale competente și agenția asigură monitorizarea continuă a bazei de date Eudravigilance cu o frecvență care trebuie să fie proporțională cu riscurile identificate, cu riscurile potențiale și cu nevoia de informații suplimentare.

(4) Autoritatea competentă din fiecare stat membru este responsabilă pentru monitorizarea datelor provenite de pe teritoriul statului membru respectiv.

Articolul 19

Identificarea riscurilor care au suferit modificări și a riscurilor nou apărute

(1) Identificarea noilor riscuri sau a modificării riscurilor se bazează pe detectarea și analiza semnalelor referitoare la un medicament sau la o substanță activă.

În sensul prezentului capitol, „semnal” reprezintă informațiile provenite de la una sau mai multe surse, inclusiv observații și experimente, care sugerează o nouă asociere cauzală potențială, sau un nou aspect al unei asocieri cunoscute între o intervenție și un eveniment sau o serie de evenimente conexe, fie benefice, fie dăunătoare, care se estimează a fi suficient de probabile pentru a justifica o acțiune de verificare.

Pentru monitorizarea datelor existente în baza de date Eudravigilance, se iau în considerare numai semnalele referitoare la o reacție adversă.

(2) Detectarea unui semnal se bazează pe o abordare multidisciplinară. Detectarea semnalelor în cadrul bazei de date Eudravigilance este completată de o analiză statistică, după caz. După consultarea Comitetului pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigență, agenția poate publica o listă de evenimente medicale care trebuie să fie luate în considerare pentru identificarea unui semnal.

Articolul 20

Metodologia de determinare a valorii doveditoare a unui semnal

(1) Autoritățile naționale competente, titularii de autorizații de introducere pe piață și agenția determină valoarea probatorie a unui semnal prin aplicarea unei metodologii recunoscute, luând în considerare relevanța clinică, ponderea cantitativă a asocierii, coerența datelor, relația expunere-răspuns, plauzibilitatea biologică, rezultatele experimentelor, posibilele analogii și natura și calitatea datelor.

(2) Pot fi luate în considerare tipuri diferite de factori pentru stabilirea priorităților în ceea ce privește semnalele, în special: dacă asocierea sau medicamentul sunt noi, factorii legați de ponderea asocierii, factorii legați de gravitatea reacției implicate și factorii referitori la documentația din datele raportate în baza de date Eudravigilance.

(3) Comitetul pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigență revizuieste periodic metodologia (metodologiile) utilizată (utilizate) și publică recomandări, după caz.

Articolul 21

Procesul de gestionare a semnalelor

(1) Procesul de gestionare a semnalelor include următoarele activități: detectarea, validarea, confirmarea, analiza semnalului și stabilirea priorităților în ceea ce privește semnalele, evaluarea semnalului și recomandarea de acțiuni.

În sensul prezentului articol, „validarea semnalului” este procesul de evaluare a datelor care susțin semnalul detectat, pentru a verifica dacă documentația aflată la dispoziție conține suficiente dovezi care să demonstreze existența unei noi asocieri cauzale potențiale, sau un nou aspect al unei asocieri cunoscute și prin urmare, justifică o evaluare suplimentară a semnalului.

(2) În cazul în care un titular de autorizație de introducere pe piață detectează un semnal nou în cursul monitorizării bazei de date Eudravigilance, acesta îl validează și informează de îndată agenția și autoritățile naționale competente.

(3) În cazul în care se consideră că un semnal validat necesită o analiză suplimentară, se confirmă cât mai curând posibil, dar nu mai târziu de 30 de zile de la primirea acestuia, următoarele aspecte:

(a) în cazul în care semnalul se referă la un medicament autorizat în conformitate cu Directiva 2001/83/CE, acesta poate fi confirmat de către autoritatea națională competentă din statul membru în care medicamentul este introdus pe piață sau de către orice stat membru responsabil sau responsabil desemnat în conformitate cu articolul 22 alineatul (1);

(b) în cazul în care semnalul se referă la un medicament autorizat în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 726/2004, acesta trebuie să fie confirmat agenție, în colaborare cu statele membre.

La analizarea unui semnal validat, autoritățile naționale competente și agenția pot ține seama de alte informații disponibile privind medicamentul în cauză.

În cazul în care validarea semnalului nu este confirmată, trebuie acordată o atenție specială semnalelor neconfirmate referitoare la un medicament atunci când semnalele respective sunt urmate de alte semnale privind același medicament.

(4) Fără a aduce atingere dispozițiilor de la alineatele (2) și (3), autoritățile naționale competente și agenția validează și confirmă orice semnal pe care l-au detectat în cursul monitorizării continue a bazei de date Eudravigilance.

(5) Orice semnal confirmat este introdus în sistemul de monitorizare administrat de agenție și este transmis Comitetului pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigență în scopul analizei inițiale și al stabilirii priorităților în ceea ce privește semnalele în conformitate cu articolului 107h alineatul (2) din Directiva 2001/83/CE și cu articolului 28a alineatul (2) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004.

(6) Agenția informează fără întârziere titularul (titularii) autorizației de introducere pe piață în cauză asupra concluziilor Comitetului pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigență cu privire la evaluarea oricărui semnal confirmat.

Articolul 22

Repartizarea sarcinilor pentru gestionarea semnalelor

(1) Pentru medicamentele autorizate în conformitate cu Directiva 2001/83/CE în mai multe state membre și pentru substanțele active conținute de mai multe medicamente, în cazul în care a fost acordată cel puțin o autorizație de introducere pe piață în conformitate cu Directiva 2001/83/CE, statele membre pot conveni în cadrul grupului de coordonare prevăzut la articolul 27 din Directiva 2001/83/CE să numească un stat membru responsabil și, după caz, un stat membru coresponsabil. O astfel de numire se reexaminează cel puțin o dată la fiecare patru ani.

Statul membru responsabil monitorizează baza de date Eudravigilance și validează și confirmă semnalele în conformitate cu articolul 21 alineatele (3) și (4) în numele celorlalte state membre. Statul membru care a fost numit coresponsabil asistă statul membru responsabil la îndeplinirea sarcinilor care îi revin.

(2) Când numește un stat membru drept responsabil și, după caz, coresponsabil, grupul de coordonare poate avea în vedere dacă vreun stat membru acționează în calitate de stat membru de referință, în conformitate cu articolul 28 alineatul (1) din Directiva 2001/83/CE, sau dacă vreun stat membru acționează în calitate de raportor pentru evaluarea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța, în conformitate cu articolul 107e din directiva respectivă.

(3) Agenția publică pe portalul web european privind medicamentele o listă a substanțelor active care sunt supuse repartizării sarcinilor în conformitate cu prezentul articol, precum și statul membru responsabil și statul membru coresponsabil numite pentru monitorizarea acestor substanțe în baza de date Eudravigilance.

(4) Fără a aduce atingere alineatului (1), toate statele membre rămân responsabile pentru monitorizarea datelor în baza de date Eudravigilance, în conformitate cu articolul 107h alineatul (1) litera (c) și articolul 107h alineatul (3) din Directiva 2001/83/CE.

(5) Pentru medicamentele autorizate în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 726/2004, agenția este asistată în procesul de monitorizare a datelor în baza de date Eudravigilance de către raportorul desemnat de Comitetul pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență, în conformitate cu articolul 62 alineatul (1) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004.

Articolul 23

Sprijin pentru detectarea semnalelor

Agenția sprijină monitorizarea bazei de date Eudravigilance, oferind autorităților naționale competente accesul la următoarele informații:

(a) date și rapoarte statistice care să permită o analiză a tuturor reacțiilor adverse raportate către baza de date Eudravigilance cu privire la o substanță activă sau un medicament;

(b) modalități personalizate de căutare în sprijinul evaluării rapoartelor de siguranță care vizează cazuri individuale și a serii de cazuri;

(c) grupare personalizată și stratificarea datelor, permițând identificarea grupurilor de pacienți cu un risc mai ridicat de apariție a reacțiilor adverse sau cu un risc de reacție adversă mai severă;

(d) metode statistice de detectare a semnalelor.

Agenția asigură sprijinul adecvat pentru monitorizarea bazei de date Eudravigilance de către titularii de autorizații de introducere pe piață.

Articolul 24

Pista de audit pentru detectarea semnalelor

(1) Autoritățile naționale competente și agenția păstrează o pistă de audit a activităților lor de detectare a semnalelor desfășurate în baza de date Eudravigilance și a căutărilor relevante și a rezultatelor acestora.

(2) Pista de audit trebuie să permită trasarea modului în care au fost detectate semnalele și a modului în care au fost evaluate semnalele validate și confirmate.

CAPITOLUL IV

Utilizarea terminologiei, formatelor și standardelor

Articolul 25

Utilizarea unei terminologii convenite la nivel internațional

(1) Pentru clasificarea, accesarea, prezentarea, evaluarea și aprecierea riscurilor și beneficiilor, schimbul și comunicarea în format electronic a informațiilor privind farmacovigilența și medicamentele, statele membre, titularii autorizațiilor de introducere pe piață și agenția aplică terminologia de mai jos:

(a) Dicționarul medical pentru activitățile de reglementare (*Medical Dictionary for Regulatory Activities – MedDRA*) realizat de Conferința internațională pentru armonizarea cerințelor tehnice pentru înregistrarea produselor farmaceutice de uz uman (*International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use – ICH*), tematica multidisciplinară M1;

(b) listele condițiilor standard publicate de Comisia Farmacopeii Europene;

(c) terminologia stabilită în standardul EN ISO 11615:2012, Informatică medicală, Identificarea medicamentelor (IDMP), „Elemente de date și structuri pentru identificarea unică și schimbul de informații privind reglementarea medicamentelor” (ISO/FDIS 11615:2012);

(d) terminologia stabilită în standardul EN ISO 11616:2012, Informatică medicală, Identificarea medicamentelor (IDMP), „Elemente de date și structuri pentru identificarea unică și schimbul de informații privind reglementarea produselor farmaceutice” (ISO/FDIS 11616:2012);

- (e) terminologia stabilită în standardul EN ISO 11238:2012, Informatică medicală, Identificarea medicamentelor (IDMP), „Elemente de date și structuri pentru identificarea unică și schimbul reglementat de informații privind substanțele” (ISO/FDIS 11238:2012);
- (f) terminologia stabilită în standardul EN ISO 11239:2012, Informatică medicală, Identificarea medicamentelor (IDMP), „Elemente de date și structuri pentru identificarea unică și schimbul de informații privind reglementarea formelor dozelor farmaceutice, a modului de prezentare și a căilor de administrare” (ISO/FDIS 11239:2012);
- (g) terminologia stabilită în standardul EN ISO 11240:2012, Informatică medicală, Identificarea medicamentelor (IDMP), „Elemente de date și structuri pentru identificarea unică și schimbul unităților de măsură” (ISO/FDIS 11240:2012).
- (2) Statele membre, autoritățile naționale competente sau titularii de autorizații de introducere pe piață solicită, atunci când este necesar, Conferinței internaționale pentru armonizarea cerințelor tehnice pentru înregistrarea produselor farmaceutice de uz uman, Comisiei Farmacopeii Europene sau Organizației Internaționale de Standardizare să adauge un nou termen la terminologia menționată la alineatul (1). În cazul în care adresează o astfel de solicitare, statele membre, autoritățile naționale competente sau titularii de autorizații de introducere pe piață informează în acest sens agenția.
- (3) Statele membre, titularii de autorizații de introducere pe piață și agenția monitorizează utilizarea terminologiei menționate la alineatul (1) fie în mod sistematic, fie prin evaluări aleatorii regulate.

Articolul 26

Utilizarea unor formate și standarde convenite la nivel internațional

- (1) Pentru descrierea, accesarea, prezentarea, evaluarea și aprecierea riscurilor și beneficiilor, schimbul și comunicarea în format electronic a informațiilor privind farmacovigilența și medicamentele, autoritățile naționale competente, titularii autorizațiilor de introducere pe piață și agenția aplică formatele și standardele de mai jos:
- (a) mesajul extins de raportare în Eudravigilance referitor la medicament (*Extended Eudravigilance Medicinal Product Report Message – XEVPRM*), care este formatul pentru transmiterea electronică a informațiilor privind toate medicamentele de uz uman autorizate în Uniune în conformitate cu articolul 57 alineatul (2) al doilea paragraf din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, astfel cum a fost publicat de către agenție;
- (b) standardul ICH E2B(R2) „Menținerea orientării ICH privind gestionarea datelor în materie de siguranță clinică: elemente de date pentru transmiterea rapoartelor de siguranță individuale”;
- (c) standardul ICH M2 „Specificare privind mesajul de transmitere electronică a rapoartelor de siguranță individuale”.
- (2) În sensul alineatului (1), autoritățile naționale competente, titularii autorizațiilor de introducere pe piață și agenția pot aplica, de asemenea, următoarele formate și standarde:
- (a) standardul EN ISO 27953-2:2011 Informatică medicală. Rapoarte de siguranță individuale (ICSR) în farmacovigilență – Partea 2: Cerințe pentru raportarea privind produsele farmaceutice de uz uman – ICSR (ISO 27953-2:2011);
- (b) standardul EN ISO 11615:2012, Informatică medicală, Identificarea medicamentelor (IDMP), „Elemente de date și structuri pentru identificarea unică și schimbul reglementat de informații privind medicamentele” (ISO/FDIS 11615:2012);
- (c) standardul EN ISO 11616:2012, Informatică medicală, Identificarea medicamentelor (IDMP), „Elemente de date și structuri pentru identificarea unică și schimbul de informații privind reglementarea produselor farmaceutice” (ISO/FDIS 11616:2012);
- (d) standardul EN ISO 11238:2012, Informatică medicală, „Identificarea medicamentelor (IDMP), „Elemente de date și structuri pentru identificarea unică și schimbul reglementat de informații privind substanțele” (ISO/FDIS 11238:2012);
- (e) standardul EN ISO 11239:2012, Informatică medicală, Identificarea medicamentelor (IDMP), „Elemente de date și structuri pentru identificarea unică și schimbul reglementat de informații privind formele dozelor farmaceutice, modul de prezentare și căile de administrare” (ISO/FDIS 11239:2012);
- (f) standardul EN ISO 11240:2012, Informatică medicală, Identificarea medicamentelor (IDMP), „Elemente de date și structuri pentru identificarea unică și schimbul unităților de măsură” (ISO/FDIS 11240:2012).

CAPITOLUL V

Transmiterea rapoartelor privind reacțiile adverse suspectate

Articolul 27

Rapoartele de siguranță individuale

Rapoartele de siguranță individuale sunt utilizate pentru raportarea către baza de date Eudravigilance a reacțiilor adverse suspectate la un medicament care apar la un singur pacient, într-un anumit moment.

Articolul 28

Conținutul rapoartelor de siguranță individuale

(1) Statele membre și titularii de autorizații de introducere pe piață se asigură că rapoartele de siguranță individuale sunt cât mai complete posibil și comunică în mod precis și fiabil actualizările rapoartelor respective către baza de date Eudravigilance.

În cazul raportării accelerate, rapoartele de siguranță individuale includ cel puțin un raportor identificabil, un pacient identificabil, o reacție adversă suspectată și medicamentul (medicamentele) în cauză.

(2) Statele membre și titularii de autorizații de introducere pe piață înregistrează detaliile necesare pentru obținerea informațiilor privind monitorizarea ulterioară a rapoartelor de siguranță individuale. Informațiile privind monitorizarea rapoartelor sunt documentate în mod corespunzător.

(3) La raportarea reacțiilor adverse suspectate, statele membre și titularii autorizațiilor de introducere pe piață furnizează toate informațiile disponibile cu privire la fiecare caz individual, inclusiv următoarele:

- (a) informații administrative: tipul de raport, data și un număr unic internațional de identificare a cazului, precum și identificarea unică a expeditorului și tipul de expeditor; data la care s-a primit pentru prima oară raportul de la sursă și data primirii celei mai recente informații, specificând data exactă; alte elemente de identificare a cazului și sursele lor, precum și trimerile la documentele suplimentare disponibile deținute de către expeditorul raportului de siguranță individual, după caz;
- (b) trimitere la literatura de specialitate în conformitate cu „stilul Vancouver” elaborat de Comitetul internațional al editorilor de reviste medicale⁽¹⁾ pentru reacțiile adverse raportate în literatura de specialitate la nivel mondial, inclusiv un rezumat cuprinzător în limba engleză al articolului;
- (c) tipul de studiu, titlul acestuia și numărul alocat studiului de către sponsor sau numărul de înregistrare a studiului pentru rapoartele din studii care nu sunt reglementate de Directiva 2001/20/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 4 aprilie 2001 de apropiere a actelor cu putere de lege și a actelor administrative ale statelor membre privind aplicarea bunelor practici clinice în cazul efectuării de studii clinice pentru evaluarea produselor medicamentoase de uz uman⁽²⁾;

⁽¹⁾ International Committee of Medical Journal Editors. *Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals* (Cerințe uniforme pentru manuscrise prezentate jurnalelor biomedicale). N Engl J Med 1997; 336:309-15.

⁽²⁾ JO L 121, 1.5.2001, p. 34.

- (d) informații privind sursa (sursele) primară (primare): informații de identificare a raportorului, inclusiv a statului membru de reședință și a calificărilor profesionale;
- (e) informații care permit identificarea pacientului (și a părintelui în cazul unei raportări părinte-copil), inclusiv vârsta la data în care a survenit prima reacție, grupa de vârstă, perioada de gestație la momentul în care reacția/evenimentul a fost observat(ă) la fetus, greutatea, înălțimea sau sexul, data ultimei menstruații și/sau perioada de gestație la momentul expunerii;
- (f) antecedentele medicale relevante și afecțiunile concomitente;
- (g) numele, conform definiției de la articolul 1 alineatul (20) din Directiva 2001/83/CE, medicamentului (medicamentelor) suspectat(e) a fi legat(e) de apariția reacției adverse, inclusiv medicamentele care intră în interacțiune cu acesta (acestea) sau, în cazul în care numele nu este (sunt) cunoscut(e), substanța (substanțele) activă (active) și orice alte caracteristici care permit identificarea medicamentului (medicamentelor), inclusiv numele titularului autorizației de introducere pe piață, numărul autorizației de introducere pe piață, țara în care s-a emis autorizația de introducere pe piață, forma farmaceutică și calea (căile) de administrare, indicația (indicațiile) de utilizare în cazul de față, doza administrată, data de începere și cea de încetare a administrării, acțiunile efectuate cu medicamentul (medicamentele) respectiv(e), efectul întreruperii administrării și al reexpunerii la medicamentul (medicamentele) suspectat(e);
- (h) pentru medicamentele biologice, numărul lotului (loturilor);
- (i) medicamentele administrate concomitent, identificate în conformitate cu litera (g), care nu sunt suspectate a fi legate de apariția reacției adverse și medicamentele administrate pacientului (și părintelui) în cursul unor terapii anterioare, după caz;
- (j) informații privind reacția (reacțiile) adversă (adverse) suspectată (suspectate): data de apariție și data de încetare a reacției (reacțiilor) adverse suspectate sau durata, gravitatea, rezultatul reacției (reacțiilor) adverse suspectate la momentul ultimei examinări, intervalele de timp între administrarea medicamentului suspect și apariția reacției adverse, cuvintele sau frazele exacte folosite de raportorul inițial pentru a descrie reacția (reacțiile) și statul membru sau țara terță în care a avut loc reacția adversă suspectată;
- (k) rezultatele analizelor și procedurilor relevante pentru examinarea pacientului;
- (l) data și cauza raportată a decesului, inclusiv cauzele stabilite prin autopsie, în caz de deces al pacientului;
- (m) o descriere a cazului, în cazul în care este posibil, furnizând toate informațiile relevante pentru cazurile individuale cu excepția reacțiilor adverse care nu sunt grave;
- (n) motivele anulării sau modificării unui raport de siguranță individual.

În sensul literei (b), la cererea agenției, titularul autorizației de introducere pe piață care a transmis raportul inițial transmite o copie a articolului relevant, ținând seama de restricțiile în materie de drepturi de autor, precum și o traducere completă în limba engleză a articolului respectiv.

În sensul literei (h), se instituie o procedură de monitorizare ulterioară pentru a obține numărul lotului, atunci când acesta nu este indicat în raportul inițial.

În sensul literei (m), informațiile sunt prezentate într-o succesiune temporală logică, în cronologia descrisă de pacient, incluzând evoluția clinică, măsurile terapeutice, rezultatul și informațiile ulterioare obținute; orice constatări relevante post-mortem sau obținute ca urmare a autopsiei sunt, de asemenea, rezumate în expunere.

(4) În cazul în care se raportează reacții adverse suspectate în expuneri și descrieri textuale într-o altă limbă oficială a Uniunii decât engleza, titularul autorizației de introducere pe piață furnizează textul original și un rezumat în limba engleză al acestuia.

Statele membre pot raporta relatări ale cazurilor în limba (limbile) lor oficială (oficiale). Pentru aceste raportări, se furnizează traduceri ale cazurilor atunci când acest lucru este solicitat de agenție sau de alte state membre pentru evaluarea semnalelor potențiale.

Pentru raportarea reacțiilor adverse suspectate care își au originea în afara Uniunii, se utilizează limba engleză.

Articolul 29

Formatul transmiterii electronice a reacțiilor adverse suspectate

Statele membre și titularii de autorizații de introducere pe piață utilizează pentru transmiterea electronică a reacțiilor adverse suspectate formatele furnizate la articolul 26, precum și terminologia prevăzută la articolul 25.

CAPITOLUL VI

Planuri de gestionare a riscurilor

Articolul 30

Conținutul planului de gestionare a riscurilor

(1) Planul de gestionare a riscurilor stabilit de titularul autorizației de introducere pe piață conține elementele următoare:

- (a) o identificare sau caracterizare a profilului de siguranță al medicamentului (medicamentelor) în cauză;
- (b) o indicație privind modul de caracterizare suplimentară a profilului de siguranță al medicamentului (medicamentelor) în cauză;
- (c) o documentare a măsurilor de prevenire sau reducere la minimum a riscurilor asociate medicamentului, inclusiv evaluarea eficienței acestor intervenții;
- (d) o documentare a obligațiilor postautorizare care au fost impuse ca o condiție a obținerii autorizației de introducere pe piață.

(2) Produsele care conțin aceeași substanță activă și aparțin aceluiași titular de autorizație de introducere pe piață pot fi incluse, după caz, într-un singur plan de gestionare a riscurilor.

(3) Dacă un plan de gestionare a riscurilor face trimitere la studii postautorizare, se indică dacă titularul autorizației de introducere pe piață inițiază, gestionează sau finanțează studiile respective, în mod voluntar sau ca urmare a obligațiilor

impuse de către autoritățile naționale competente, agenție sau Comisie. Toate obligațiile postautorizare sunt menționate în rezumatul planului de gestionare a riscurilor, împreună cu calendarul acestora.

Articolul 31

Rezumatul planului de gestionare a riscurilor

(1) Rezumatul planului de gestionare a riscurilor care trebuie pus la dispoziția publicului în conformitate cu articolul 106 litera (c) din Directiva 2001/83/CE și articolul 26 alineatul (1) litera (c) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004 include elemente-cheie ale planului de gestionare a riscurilor cu un accent special pe activitățile de reducere la minimum a riscurilor și, în ceea ce privește specificația de siguranță a medicamentului în cauză, informațiile importante referitoare la riscurile potențiale și riscurile identificate, precum și informațiile lipsă.

(2) În cazul în care un plan de gestionare a riscurilor se referă la mai multe medicamente, pentru fiecare medicament se furnizează un rezumat separat al planului de gestionare a riscurilor.

Articolul 32

Actualizări ale planului de gestionare a riscurilor

(1) Atunci când titularul autorizației de introducere pe piață actualizează un plan de gestionare a riscurilor, acesta transmite planul actualizat de gestionare a riscurilor către autoritățile naționale competente sau către agenție, după caz. După ce s-a ajuns la un acord cu autoritățile naționale competente sau cu agenția, după caz, titularul autorizației de introducere pe piață poate transmite doar modulele care au fost actualizate. După caz, titularul autorizației de introducere pe piață trimite autorităților competente sau agenției un rezumat actualizat al planului de gestionare a riscurilor.

(2) Fiecare prezentare a planului de gestionare a riscurilor poartă un număr de versiune distinct și data.

Articolul 33

Formatul planului de gestionare a riscurilor

Planul de gestionare a riscurilor este realizat în formatul specificat în anexa I.

CAPITOLUL VII

Rapoarte periodice actualizate privind siguranța

Articolul 34

Conținutul rapoartelor periodice actualizate privind siguranța

(1) Raportul periodic actualizat privind siguranța se bazează pe toate datele disponibile și se axează pe noile informații apărute de la momentul în care au fost finalizate datele în raportul periodic actualizat precedent privind siguranța.

(2) Rapoartele periodice actualizate privind siguranța oferă o estimare exactă a populației expuse la medicament, inclusiv toate datele privind volumul de vânzări și volumul de rețete medicale. Această estimare a expunerii este însoțită de o analiză calitativă și cantitativă a utilizării efective, care indică, după caz, modul în care utilizarea efectivă diferă față de utilizarea indicată, pe baza tuturor datelor aflate la dispoziția titularului autorizației de introducere pe piață, inclusiv pe rezultatele studiilor observaționale sau a studiilor privind utilizarea medicamentelor.

(3) Raportul periodic actualizat privind siguranța conține rezultatele evaluărilor eficienței activităților de reducere la minimum a riscurilor relevante pentru evaluarea raportului riscuri-beneficii.

(4) Nu se solicită titularilor de autorizații de introducere pe piață să includă în raportul periodic actualizat privind siguranța liste detaliate în mod sistematic privind cazurile individuale, nici descrieri ale cazurilor. Cu toate acestea, titularii de autorizații de introducere pe piață includ în secțiunea relevantă a raportului periodic actualizat privind siguranța descrieri ale cazurilor, atunci când acestea fac parte integrantă din analiza științifică a unui semnal sau a unei preocupări privind siguranța.

(5) Pe baza evaluării datelor cumulate referitoare la siguranță și a analizei raportului riscuri-beneficii, titularul autorizației de introducere pe piață introduce în încheierea raportului periodic actualizat privind siguranța concluzii cu privire la necesitatea unor schimbări și/sau acțiuni, inclusiv implicațiile pentru rezumatul aprobat al caracteristicilor produsului (produselor) pentru care se prezintă raportul periodic actualizat privind siguranța.

(6) În afara unor dispoziții contrare în cadrul listei Uniunii de date de referință și frecvențe de transmitere menționată la articolul 107c din Directiva 2001/83/CE sau în afara cazului în care s-a convenit altfel cu autoritățile naționale competente sau cu agenția, după caz, se pregătește un singur raport periodic actualizat privind siguranța pentru toate medicamentele care conțin aceeași substanță activă și autorizate pentru același titular de autorizație de introducere pe piață. Raportul periodic actualizat privind siguranța cuprinde toate indicațiile, căile de administrare, formele și regimurile de dozare, indiferent dacă sunt autorizate sau nu cu nume diferite și prin proceduri separate. Dacă este cazul, datele referitoare la o anumită indicație, formă de dozare, cale de administrare sau regim de dozare se prezintă într-o secțiune separată a raportului periodic actualizat privind siguranța și orice preocupări în materie de siguranță sunt tratate în consecință.

(7) În afara unor dispoziții contrare în cadrul listei Uniunii de date de referință și frecvențe de transmitere menționată la articolul 107c din Directiva 2001/83/CE, în cazul în care substanța care face obiectul raportului periodic actualizat privind siguranța este autorizată și drept componentă a unui medicament cu combinație fixă, titularul autorizației de introducere pe piață fie transmite un raport periodic actualizat privind siguranța separat pentru combinația de substanțe active autorizate pentru același titular de autorizație de introducere pe piață, cu trimiteri încrucișate către raportul (rapoartele) periodic(e) actualizat(e) privind siguranța, fie transmite datele privind combinația în cadrul unuia dintre rapoartele periodice actualizate privind siguranța referitor la substanța unică.

Articolul 35

Formatul rapoartelor periodice actualizate privind siguranța

(1) Rapoartele periodice actualizate privind siguranța sunt prezentate în formatul prevăzut în anexa II.

(2) Agenția poate publica modele pentru modulele prevăzute în anexa II.

CAPITOLUL VIII

Studii postautorizare privind siguranța

Articolul 36

Domeniul de aplicare

(1) Prezentul capitol se aplică studiilor nonintervenționale postautorizare privind siguranța care sunt lansate, gestionate sau finanțate de către titularul autorizației de introducere pe piață în temeiul obligațiilor impuse de o autoritate națională competentă, de agenție sau de Comisie în conformitate cu articolele 21a și 22a din Directiva 2001/83/CE și articolele 10 și 10a din Regulamentul (CE) nr. 726/2004.

(2) Titularul autorizației de introducere pe piață transmite protocolul de studiu, rezumatul raportului final privind studiul și raportul final privind studiul, care au fost puse la dispoziție în conformitate cu articolele 107n și 107p din Directiva 2001/83/CE în limba engleză, cu excepția studiilor care urmează să fie efectuate într-un singur stat membru care solicită studiul în conformitate cu articolul 22a din Directiva 2001/83/CE. Pentru cele din urmă studii, titularul autorizației de introducere pe piață transmite o traducere în limba engleză a titlului și a rezumatului protocolului studiului, precum și o traducere în limba engleză a rezumatului raportului final privind studiul.

(3) Titularul autorizației de introducere pe piață se asigură că toate informațiile din studiu sunt gestionate și stocate în așa fel încât să permită raportarea, interpretarea și verificarea precisă a informațiilor respective și că este protejată confidențialitatea evidențelor privind subiecții studiului. Titularul autorizației de introducere pe piață se asigură că setul de date statistice și programele analitice utilizate pentru a genera datele incluse în raportul final privind studiul sunt păstrate în format electronic și sunt disponibile pentru audit și inspecții.

(4) Agenția poate publica formulare corespunzătoare pentru protocol, rezumat și raportul final privind studiul.

Articolul 37

Definiții

În sensul prezentului capitol, se aplică definițiile următoare:

1. „începerea colectării datelor” înseamnă data începând de la care informațiile privind primul studiu sunt înregistrate pentru prima dată în setul de date al studiului sau, în caz de utilizare secundară a datelor, data la care începe extragerea datelor;
2. „încheierea colectării datelor” înseamnă data la care setul de date analitice este complet disponibil pentru prima oară.

Articolul 38

Formatul studiilor postautorizare privind siguranța

Pentru studiile nonintervenționale postautorizare privind siguranța, protocoalele, rezumatele și rapoartele finale privind studiile sunt transmise în formatul prevăzut în anexa III.

CAPITOLUL IX

Dispoziții finale

Articolul 39

Protecția datelor

Prezentul regulament se aplică fără a se aduce atingere obligațiilor autorităților naționale competente și titularilor de autorizații de introducere pe piață în ceea ce privește prelucrarea datelor cu caracter personal în temeiul Directivei 95/46/CE sau obligațiilor care revin agenției în ceea ce privește prelucrarea datelor cu caracter personal în temeiul Regulamentului (CE) nr. 45/2001.

Articolul 40

Dispoziții tranzitorii

(1) Obligația pentru titularii autorizațiilor de introducere pe piață, autoritățile naționale competente și agenție de a utiliza

terminologia prevăzută la articolul 25 alineatul (1) literele (c)-(g) intră în vigoare la data de 1 iulie 2016.

(2) Articolul 26 alineatul (2) se aplică de la 1 iulie 2016.

(3) Obligația pentru titularul autorizației de introducere pe piață de a se conforma formatului și conținutului prevăzut la articolele 29-38 se aplică de la 10 ianuarie 2013.

Articolul 41

Intrare în vigoare și aplicare

Prezentul regulament intră în vigoare în a douăzecea zi de la data publicării în *Jurnalul Oficial al Uniunii Europene*.

Se aplică de la 10 iulie 2012.

Prezentul regulament este obligatoriu în toate elementele sale și se aplică direct în toate statele membre.

Adoptat la Bruxelles, 19 iunie 2012.

Pentru Comisie
Președintele
José Manuel BARROSO

ANEXA I

Planuri de gestionare a riscurilor*Formatul planului de gestionare a riscurilor*

Planul de gestionare a riscurilor constă în următoarele module:

Partea I: Prezentarea generală a medicamentului (medicamentelor)

Partea II: Specificație de siguranță

Modulul SI: Epidemiologia indicației (indicațiilor) și populația (populațiile) țintă

Modulul SII: Partea nonclinică a specificației de siguranță

Modulul SIII: Expunerea în cadrul unui studiu clinic

Modulul SIV: Populații care nu au făcut obiectul unor studii clinice

Modulul SV: Experițe postautorizare

Modulul SVI: Cerințe UE suplimentare pentru specificația de siguranță

Modulul SVII: Riscuri identificate și riscuri potențiale

Modulul SVIII: Rezumatul preocupărilor în materie de siguranță

Partea III: Plan de farmacovigență (inclusiv studii postautorizare privind siguranța)

Partea IV: Planuri pentru studiile de eficacitate postautorizare

Partea V: Măsuri de reducere la minimum a riscurilor (inclusiv evaluarea eficienței activităților de reducere la minimum a riscurilor)

Partea VI: Rezumatul planului de gestionare a riscurilor

Partea VII: Anexe

ANEXA II

Formatul rapoartelor electronice periodice actualizate privind siguranța

Rapoartele periodice actualizate privind siguranța constau în următoarele module:

Partea I Pagină cu titlul și semnătura

Partea II Rezumat

Partea III Cuprins

1. Introducere
2. Stadiul de autorizare a comercializării la nivel mondial
3. Acțiunile întreprinse din motive de siguranță în intervalul care face obiectul raportării
4. Modificări ale informațiilor de referință în materie de siguranță
5. Expunerea estimată și modelele de utilizare
 - 5.1. Expunerea cumulată a participanților în cadrul unor studii clinice
 - 5.2. Expunerea cumulată și pe intervale a pacienților, conform experienței acumulate la introducerea pe piață
6. Datele din tabele de sinteză
 - 6.1. Informații de referință
 - 6.2. Tabele de sinteză cumulate pentru incidentele adverse grave care rezultă din studiile clinice efectuate
 - 6.3. Tabele de sinteză cumulate pentru incidentele adverse grave din cadrul studiilor clinice efectuate
7. Sinteze ale constatărilor semnificative rezultate din studii clinice efectuate pe parcursul intervalului de raportare
 - 7.1. Studii clinice finalizate
 - 7.2. Studii clinice aflate în curs de desfășurare
 - 7.3. Monitorizare pe termen lung
 - 7.4. Alte utilizări terapeutice ale medicamentului
 - 7.5. Noi date privind siguranța legate de terapii cu combinație fixă
8. Constatări din studii nonintervenționale
9. Informații din alte studii clinice și alte surse
10. Date nonclinice
11. Literatura de specialitate
12. Alte raportări periodice
13. Lipsa eficacității în studiile clinice controlate
14. Informații de ultimă oră

15. Vedere de ansamblu asupra semnalelor: noi, în curs sau încheiate
 16. Evaluarea semnalelor și a riscurilor
 - 16.1. Rezumatul preocupărilor privind siguranța
 - 16.2. Evaluarea semnalelor
 - 16.3. Evaluarea riscurilor și informații noi
 - 16.4. Caracterizarea riscurilor
 - 16.5. Eficiența reducerii la minimum a riscurilor (dacă este cazul)
 17. Evaluarea beneficiilor
 - 17.1. Informații importante de referință privind eficacitatea și eficiența
 - 17.2. Informații recente privind eficacitatea și eficiența
 - 17.3. Caracterizarea beneficiilor
 18. Analiza integrată a raportului riscuri-beneficii pentru indicațiile autorizate
 - 18.1. Contextul raportului riscuri-beneficii – necesitățile medicale și alternativele importante
 - 18.2. Evaluarea analizei raportului riscuri-beneficii
 19. Concluzii și acțiuni
 20. Anexele la rapoartele periodice actualizate privind siguranța
-

ANEXA III

Protocoale, rezumate și rapoarte finale ale studiilor postautorizare privind siguranța1. *Formatul protocolului de studiu*

1. Titlul: titlu informativ incluzând un termen uzual care să indice proiectul studiului și medicamentul, substanța sau clasa de medicamente în cauză, și un subtitlu care să menționeze numărul de identificare a versiunii și data ultimei versiuni
2. Titularul autorizației de introducere pe piață
3. Părțile responsabile, inclusiv o listă a tuturor instituțiilor care au colaborat la studiu, precum și alte locuri relevante de desfășurare a studiului
4. Rezumatul: sinteza independentă a protocolului de studiu, cu următoarele subsecțiuni:
 - (a) titlul și subtitluri care să menționeze versiunea și data protocolului și numele și afilierea autorului principal
 - (b) justificare și context
 - (c) subiectul și obiectivele cercetării
 - (d) proiectul studiului
 - (e) populația
 - (f) variabile
 - (g) sursele de date
 - (h) dimensiunile studiului
 - (i) analiza datelor
 - (j) etape
5. Modificări și actualizări: orice modificare substanțială și actualizare a protocolului de studiu după începerea colectării datelor, inclusiv o justificare a modificării sau actualizării, data modificării și o trimitere la secțiunea din protocol în cazul în care a fost efectuată modificarea
6. Etape: tabelul cu datele planificate pentru următoarele etape:
 - (a) începerea colectării datelor
 - (b) încheierea colectării datelor
 - (c) raportul (rapoartele) intermediar(e) privind progresul studiului menționat(e) la articolul 107m alineatul (5) din Directiva 2001/83/CE
 - (d) raportul (rapoartele) intermediar(e) privind rezultatele studiului, dacă este cazul
 - (e) raportul final privind rezultatele studiului
7. Justificare și context: descrierea riscului (riscurilor) pentru siguranță, a profilului de siguranță sau a măsurilor de gestionare a riscurilor care au dus la impunerea obligativității studiului pentru autorizarea introducerii pe piață
8. Subiectul și obiectivele cercetării în conformitate cu decizia autorității naționale competente care a impus obligativitatea studiului
9. Metode de cercetare: descrierea metodelor de cercetare, inclusiv:
 - (a) proiectul studiului
 - (b) cadrul: populația care face obiectul studiului, mai precis persoanele, locul, perioada de timp și criteriile de selecție, inclusiv justificarea pentru orice criterii de includere și excludere. Dacă se utilizează un eșantion dintr-o populație sursă, se furnizează o descriere a populației sursă și detalii privind metodele de selectare a eșantionului. Dacă proiectul studiului este o recenzie sistematică sau o meta-analiză, se explică criteriile de selecție și eligibilitate a studiilor
 - (c) variabile

- (d) sursele de date: strategiile și sursele de date pentru a determina expunerile, efectele și toate celelalte variabile relevante pentru obiectivele studiului. În cazul în care studiul va utiliza o sursă de date existentă, cum ar fi înregistrările medicale electronice, se raportează orice informații referitoare la valabilitatea înregistrării și codificării datelor. În cazul în care se realizează o recenzie sistematică sau meta-analiză, se descriu strategia și procesele de căutare, precum și orice metode de confirmare a datelor de către cercetători
 - (e) dimensiunile studiului: orice dimensiuni preconizate ale studiului, gradul de precizie dorită a estimatelor studiului și orice calcul de estimare a dimensiunii studiului care să permită cel puțin depistarea unui risc prestabilit cu o putere statistică de interpretare prestabilită
 - (f) gestionarea datelor
 - (g) analiza datelor
 - (h) controlul calității
 - (i) limitările metodelor de cercetare
10. Protecția subiecților umani: măsurile de salvagardare în vederea respectării cerințelor naționale și ale UE pentru a garanta bunăstarea și drepturile participanților la studiile postautorizare nonintervenționale privind siguranța
 11. Gestionarea și raportarea incidentelor adverse/reacțiilor adverse și a altor incidente importante din punct de vedere medical care au avut loc pe parcursul realizării studiului
 12. Planuri de diseminare și comunicare a rezultatelor studiului
 13. Referințe

2. *Formatul rezumatului raportului final privind studiul*

1. Titlul și subtitluri care să menționeze data rezumatului, precum și numele și afilierea autorului principal
2. Cuvinte-cheie (cel mult cinci cuvinte-cheie care să indice principalele caracteristici ale studiului)
3. Justificare și context
4. Subiectul și obiectivele cercetării
5. Proiectul studiului
6. Cadrul
7. Subiecții și dimensiunile studiului, inclusiv persoanele care au abandonat studiul
8. Variabile și surse de date
9. Rezultate
10. Discuție (inclusiv, după caz, o evaluare a impactului avut de rezultatele studiului asupra raportului riscuri-beneficii cu privire la medicamentul în cauză)
11. Titularul autorizației de introducere pe piață
12. Numele și afilierea cercetătorilor principali

3. *Formatul raportului final privind studiul*

1. Titlul: titlul și un termen uzual care indică proiectul studiului; subtitluri care menționează data raportului final și numele și afilierea autorului principal
2. Rezumatul: o sinteză independentă, conform mențiunii din secțiunea 2 din prezenta anexă
3. Titularul autorizației de introducere pe piață: numele și adresa titularului autorizației de introducere pe piață
4. Cercetătorii: numele, titlurile, gradele, adresele și afilierea cercetătorului principal și ale tuturor cercetătorilor cooperanți, precum și lista tuturor instituțiilor primare care au colaborat la studiu și alte locuri relevante de desfășurare a studiului
5. Etape: datele pentru următoarele etape:
 - (a) începerea colectării datelor (datele planificate și cele efective)
 - (b) încheierea colectării datelor (datele planificate și cele efective)
 - (c) rapoarte de activitate privind studiul

- (d) rapoarte intermediare privind rezultatele studiului, după caz
 - (e) raportul final privind rezultatele studiului (data planificată și cea efectivă)
 - (f) orice altă etapă importantă aplicabilă studiului, inclusiv data înregistrării studiului în registrul electronic al studiului
6. Justificare și context: descrierea preocupărilor în materie de siguranță care au condus la inițierea studiului și analiza datelor relevante publicate și nepublicate, evaluând informațiile pertinente și lacunele în materie de cunoștințe pe care studiul este menit să le compenseze
 7. Subiectul de studiu și obiectivele
 8. Modificări și actualizări ale protocolului: lista eventualelor modificări și actualizări substanțiale ale protocolului inițial de studiu după începerea colectării datelor, inclusiv o justificare pentru fiecare modificare sau actualizare
 9. Metode de cercetare
 - 9.1. Proiectul studiului: elementele esențiale ale proiectului studiului și motivul alegerii acestui proiect
 - 9.2. Cadrul: cadrul, locurile de desfășurare și datele relevante pentru studiu, inclusiv perioadele de recrutare, monitorizarea și colectarea datelor. În caz de recenzie sistematică sau meta-analiză, trebuie precizate caracteristicile studiilor folosite drept criterii de eligibilitate, inclusiv justificarea
 - 9.3. Subiecții: toate populațiile sursă și criteriile de eligibilitate pentru subiecții studiului. Sursele și metodele de selectare a participanților se furnizează, inclusiv, dacă este cazul, metodele de evaluare a cazului, precum și numărul de persoane care au abandonat studiul și motivele pentru care au abandonat studiul
 - 9.4. Variabile: toate rezultatele, expunerile, predictorii, factorii de confuzie potențiali și factorii de modificare a efectelor, inclusiv definițiile operaționale. Se furnizează, dacă este cazul, criteriile de diagnostic
 - 9.5. Sursele de date și măsurarea: pentru fiecare variabilă de interes, surse de date și detalii privind metodele de măsurare și de evaluare. În cazul în care studiul a utilizat o sursă de date existentă, cum ar fi înregistrările medicale electronice, se raportează orice informații referitoare la valabilitatea înregistrării și codificării datelor. În caz de recenzie sistematică sau meta-analiză, descrierea tuturor surselor de informații, strategia de căutare, metodele de selectare a studiilor, metodele de extragere a datelor și orice procedeu utilizat de cercetători pentru obținerea sau confirmarea datelor
 - 9.6. Erori sistematice
 - 9.7. Dimensiunile studiului: dimensiunile studiului, considerentele care stau la baza unui calcul eventual al dimensiunilor studiului și orice metodă utilizată pentru atingerea dimensiunilor preconizate ale studiului
 - 9.8. Transformarea datelor: transformări, calcule sau operațiuni cu datele, inclusiv modul în care datele cantitative au fost tratate în analize și care au fost grupările alese, precum și motivele alegerii respective
 - 9.9. Metodele statistice: descrierea următoarelor elemente:
 - (a) principalelor măsuri de sinteză
 - (b) tuturor metodelor statistice aplicate studiului
 - (c) oricăror metode utilizate pentru a examina subgrupele și interacțiunile
 - (d) modului în care au fost tratate datele lipsă
 - (e) oricăror analize de sensibilitate
 - (f) orice modificare a planului de analiză a datelor inclus în protocolul de studiu, cu justificarea modificării respective
 - 9.10. Controlul calității: mecanismele destinate să asigure calitatea și integritatea datelor
 10. Rezultate: cu următoarele subsecțiuni:
 - 10.1. Participanți: numărul de subiecți ai studiului în fiecare etapă a acestuia. În caz de recenzie sistematică sau meta-analiză, numărul de studii analizate, evaluate din punct de vedere al eligibilității și incluse în recenzie, precum și motivele excluderii în fiecare etapă
 - 10.2. Date descriptive: caracteristici ale participanților la studiu, informații privind expunerile și factorii de confuzie potențiali și numărul de participanți pentru care lipsesc date. În cazul de recenzie sistematică sau meta-analiză, caracteristicile fiecărui studiu din care au fost extrase date

- 10.3. Date privind efectele: numărul de subiecți ai studiului, pe categorii de efecte principale
 - 10.4. Principalele rezultate: estimate neajustate și, dacă este cazul, estimate ajustate în funcție de factorii de confuzie și gradul lor de precizie. Dacă este relevant, estimările riscurilor relative sunt convertite în riscuri absolute, pentru o perioadă de timp semnificativă
 - 10.5. Alte analize
 - 10.6. Incidente și reacții adverse
 11. Discuție
 - 11.1. Rezultatele principale: principalele rezultate în raport cu obiectivele studiului, cercetările anterioare care vin în sprijinul sau contravin concluziilor studiului postautorizare finalizat și, dacă este cazul, impactul rezultatelor asupra raportului riscuri – beneficii cu privire la medicamentul în cauză
 - 11.2. Limitări: limitările studiului luând în considerare circumstanțele care este posibil să fi afectat calitatea sau integritatea datelor, limitări ale abordării studiului și metodele utilizate în vederea depășirii acestora, sursele de erori sistematice sau de imprecizie potențiale și validarea evenimentelor. Atât direcția, cât și de amploarea erorilor sistematice potențiale trebuie să fie comentate
 - 11.3. Interpretare: interpretarea rezultatelor, ținând seama de obiective, limitări, multitudinea de analize, rezultatele studiilor similare și alte dovezi relevante
 - 11.4. Potențialul de generalizare
 12. Referințe
-