

KOMMISSIONENS GENOMFÖRANDEFÖRORDNING (EU) nr 520/2012

av den 19 juni 2012

om den säkerhetsövervakning av läkemedel som föreskrivs i Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 726/2004 och Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG

(Text av betydelse för EES)

EUROPEISKA KOMMISSIONEN HAR ANTAGIT DENNA
FÖRORDNING

med beaktande av fördraget om Europeiska unionens funktions-sätt,

med beaktande av Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 726/2004 av den 31 mars 2004 om inrättande av gemenskapsförfaranden för godkännande av och tillsyn över humanläkemedel och veterinärmedicinska läkemedel samt om inrättande av en europeisk läkemedelsmyndighet ⁽¹⁾, särskilt artikel 87a,

med beaktande av Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG av den 6 november 2001 om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel ⁽²⁾, särskilt artikel 108, och

av följande skäl:

- (1) Genom Europaparlamentets och rådets förordning (EU) nr 1235/2010 av den 15 december 2010 om ändring, när det gäller säkerhetsövervakning av humanläkemedel, av förordning (EG) nr 726/2004 om inrättande av gemenskapsförfaranden för godkännande av och tillsyn över humanläkemedel och veterinärmedicinska läkemedel samt om inrättande av en europeisk läkemedelsmyndighet, och förordning (EG) nr 1394/2007 om läkemedel för avancerad terapi ⁽³⁾ stärktes och rationaliserades övervakningen av att de läkemedel som har släppts ut på unionsmarknaden är säkra. Liknande bestämmelser infördes i direktiv 2001/83/EG genom Europaparlamentets och rådets direktiv 2010/84/EU av den 15 december 2010 om ändring, när det gäller säkerhetsövervakning av läkemedel, av direktiv 2001/83/EG om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel ⁽⁴⁾.
- (2) Genom säkerhetsövervakningen kontrolleras att humanläkemedel är säkra under hela sin livscykel.
- (3) Genom förordning (EU) nr 1235/2010 och direktiv 2010/84/EU infördes begreppet master file för systemet för säkerhetsövervakning. För att på ett korrekt sätt återseglra det system för säkerhetsövervakning som innehavaren av godkännandet för försäljning använder bör mas-

ter file för systemet för säkerhetsövervakning innehålla viktig information och handlingar som täcker alla aspekter av säkerhetsövervakningen av läkemedel, inklusive information om de uppgifter som har lagts ut på entreprenad. Det bör underlätta för innehavaren av godkännande för försäljning att planera och genomföra granskningar och för den behöriga person som ansvarar för säkerhetsövervakningen att övervaka säkerhetsövervakningen. Samtidigt bör det möjliggöra för de nationella behöriga myndigheterna att kontrollera efterlevnaden i fråga om alla aspekter av systemet.

- (4) Informationen i master file för systemet för säkerhetsövervakning bör upprätthållas så att man kan spåra de förändringar som gjorts och så att de nationella behöriga myndigheterna lätt kan få tillgång till den i samband med inspektioner.
- (5) Kvalitetssystemen ska vara en del av systemet för säkerhetsövervakning. Minimikraven för kvalitetssystemet för säkerhetsövervakning bör säkerställa att innehavarna av godkännande för försäljning, de nationella behöriga myndigheterna och Europeiska läkemedelsmyndigheten (nedan kallad *läkemedelsmyndigheten*) inrättar ett adekvat och effektivt kvalitetssystem, med effektiv övervakning av efterlevnaden samt noggrann och korrekt dokumentation av alla vidtagna åtgärder. De bör också säkerställa att innehavarna av godkännande för försäljning, de nationella behöriga myndigheterna och läkemedelsmyndigheten har tillräckligt med kompetent personal med lämpliga kvalifikationer och utbildning.
- (6) Tillämpning av ett väldefinierat kvalitetssystem bör garantera att all säkerhetsövervakning av läkemedel sker på ett sådant sätt att man sannolikt uppnår önskade resultat eller kvalitetsmål för fullgörande av säkerhetsövervakningen.
- (7) De nationella behöriga myndigheterna och läkemedelsmyndigheten bör som en del av sitt kvalitetssystem inrätta kontaktpunkter för att underlätta samverkan mellan nationella behöriga myndigheter, läkemedelsmyndigheten, kommissionen, innehavare av godkännande för försäljning och personer som lämnar information om riskerna med läkemedel i enlighet med artikel 101.1 andra strecksatsen i direktiv 2001/83/EG.
- (8) Om innehavarna av godkännande för försäljning, de behöriga nationella myndigheterna och läkemedelsmyndigheten använder resultatindikatorer för att övervaka att säkerhetsövervakningen av läkemedel fungerar väl bör dessa indikatorer dokumenteras.

⁽¹⁾ EUT L 136, 30.4.2004, s. 1.

⁽²⁾ EGT L 311, 28.11.2001, s. 67.

⁽³⁾ EUT L 348, 31.12.2010, s. 1.

⁽⁴⁾ EUT L 348, 31.12.2010, s. 74.

- (9) Säkerhetsövervakningen av läkemedel baseras i ökad utsträckning på regelbunden övervakning av stora databaser, t.ex. Eudravigilance-databasen. Databasen förväntas bli en viktig källa till säkerhetsinformation, men även säkerhetsinformation från andra källor bör beaktas.
- (10) Innehavarna av godkännande för försäljning, de nationella behöriga myndigheterna och läkemedelsmyndigheten bör fortlöpande övervaka uppgifterna i Eudravigilance-databasen för att avgöra om det finns nya risker eller om riskerna har förändrats och om dessa risker påverkar nytta/risikförhållandet för läkemedlet. De bör i förekommande fall validera och bekräfta signaler på grundval av en granskning av enskilda fallrapporter, aggregerade uppgifter från aktiva övervakningssystem eller studier, uppgifter från litteraturen eller andra källor. Det är därför nödvändigt att fastställa gemensamma krav för signaldetektion, klargöra vilken roll innehavarna av godkännande för försäljning, de nationella behöriga myndigheterna och läkemedelsmyndigheten har när det gäller övervakning, klargöra hur signaler valideras och bekräftas i förekommande fall och beskriva signalhanteringen.
- (11) Rent allmänt bör signaldetektion ske med hjälp av vedertagna metoder. Metoderna kan dock variera beroende på typen av läkemedel.
- (12) Användningen av internationellt vedertagna termer, format och standarder bör underlätta samverkan mellan de system som används för säkerhetsövervakning av läkemedel så att man inte riskerar att lägga in samma information flera gånger. Den bör också underlätta tillsynsmyndigheternas informationsutbyte på internationell nivå.
- (13) För att underlätta rapportering av misstänkta biverkningar bör innehavaren av godkännande för försäljning och medlemsstaterna rapportera sådana reaktioner enbart till Eudravigilance-databasen. Databasen bör utrustas för att omedelbart kunna vidarebefordra rapporter om misstänkta biverkningar från innehavarna av godkännande för försäljning till de medlemsstater på vilkas territorium reaktionen har uppstått. Därför är det nödvändigt att fastställa ett gemensamt elektroniskt format som innehavarna av godkännande för försäljning och medlemsstaterna ska använda vid rapportering av misstänkta biverkningar till Eudravigilance-databasen.
- (14) Periodiska säkerhetsrapporter är viktiga för att övervaka ett läkemedels fortsatta säkerhetsprofil efter utsläppandet på unionsmarknaden, och för en utvärdering eller omprövning av nytta/risikförhållandet. För att de ska vara lättare att behandla och utvärdera bör det fastställas gemensamma krav för format och innehåll.
- (15) Riskhanteringsplaner krävs för alla nya ansökningar om godkännande för försäljning. De innehåller en detaljerad beskrivning av det riskhanteringssystem som innehavaren av godkännande för försäljning har. För att det ska vara lättare att utarbeta riskhanteringsplaner och för att de behöriga myndigheterna lättare ska kunna utvärdera dem bör det fastställas gemensamma krav för format och innehåll.
- (16) Om det enligt de behöriga myndigheterna finns en osäkerhet om huruvida ett läkemedel är säkert bör de kunna kräva att innehavarna av godkännande för försäljning gör säkerhetsstudier efter det att produkten godkänts. Innan studierna görs bör innehavarna av godkännande för försäljning lämna ett utkast till protokoll. Dessutom bör de i ett lämpligt skede lämna en sammanfattning av studien och en slutrapport. Man bör se till att protokoll, sammanfattningar och slutrapporter har ett gemensamt format för att underlätta för kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel, eller de behöriga myndigheterna om det rör sig om studier som görs i endast en medlemsstat som kräver studien i enlighet med artikel 22a i direktiv 2001/83/EG, att godkänna och utöva tillsyn över studierna.
- (17) Tillämpningen av denna förordning bör inte påverka tillämpningen av Europaparlamentets och rådets direktiv 95/46/EG av den 24 oktober 1995 om skydd för enskilda personer med avseende på behandling av personuppgifter och om det fria flödet av sådana uppgifter⁽¹⁾ och Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 45/2001 av den 18 december 2000 om skydd för enskilda då gemenskapsinstitutionerna och gemenskapsorganen behandlar personuppgifter och om den fria rörligheten för sådana uppgifter⁽²⁾. Den grundläggande rätten till skydd av personuppgifter bör skyddas fullt ut och effektivt inom all säkerhetsövervakning av läkemedel. Syftet att skydda folkhälsan utgör ett viktigt allmänintresse, och följaktligen bör behandlingen av personuppgifter vara berättigad under förutsättning att identifierbara personuppgifter behandlas endast när det är nödvändigt och att berörda parter gör en bedömning av nödvändigheten i varje skede av säkerhetsövervakningen. Medlemsstaterna och innehavarna av godkännande för försäljning får använda pseudonymisering vid behov, och därigenom ersätta identifierbara personuppgifter med pseudonymer.
- (18) De åtgärder som föreskrivs i denna förordning är förenliga med yttrandet från ständiga kommittén för humanläkemedel.

⁽¹⁾ EGT L 281, 23.11.1995, s. 31.

⁽²⁾ EGT L 8, 12.1.2001, s. 1.

HÄRIGENOM FÖRESKRIVS FÖLJANDE.

KAPITEL I

Master file för systemet för säkerhetsövervakning

Artikel 1

Struktur för master file för systemet för säkerhetsövervakning

1. Informationen i master file för systemet för säkerhetsövervakning ska vara korrekt och återspegla systemet för säkerhetsövervakning.

2. Innehavaren av godkännande för försäljning får i förekommande fall använda separata system för säkerhetsövervakning för olika kategorier av läkemedel. Varje sådant system ska beskrivas i en separat master file för systemet för säkerhetsövervakning.

Alla läkemedel för vilka innehavaren av godkännande för försäljning har beviljats godkännande för försäljning i enlighet med direktiv 2001/83/EG eller förordning (EG) nr 726/2004 ska omfattas av en master file för systemet för säkerhetsövervakning.

Artikel 2

Innehållet i master file för systemet för säkerhetsövervakning

Master file för systemet för säkerhetsövervakning ska innehålla åtminstone följande:

1. Följande information om den behöriga person som ansvarar för säkerhetsövervakningen:

- a) En beskrivning av ansvarsområdena som visar att den behöriga person som ansvarar för säkerhetsövervakningen har de befogenheter i systemet för säkerhetsövervakning som krävs för att främja, upprätthålla och förbättra efterlevnaden av de uppgifter och ansvarsområden som ingår i säkerhetsövervakningen.
- b) En kortfattad meritförteckning för den behöriga person som ansvarar för säkerhetsövervakningen, inklusive bevis på registrering i Eudravigilance-databasen.
- c) Kontaktuppgifter för den behöriga person som ansvarar för säkerhetsövervakningen.
- d) Uppgifter om tillämpliga rutiner när den behöriga person som ansvarar för säkerhetsövervakningen inte är tillgänglig.
- e) Ansvarsområdet för den kontaktperson för säkerhetsövervakningsfrågor som har utsetts på nationell nivå i enlighet med artikel 104.4 i direktiv 2001/83/EG, inklusive kontaktuppgifter.

2. En beskrivning av organisationsstrukturen hos innehavaren av godkännande för försäljning, inklusive en förteckning över den eller de platser där följande moment i säkerhetsövervakningen sker: insamling av enskilda fallrapporter, ut-

värdering, inmatning av fall i databasen, utarbetande av periodiska säkerhetsrapporter, signaldetektion och signalanalys, uppföljning av riskhanteringsplanen, uppföljning av studier som gjorts före och efter godkännande samt hantering av ansökningar om ändring av villkoren för godkännande för försäljning som en följd av säkerhetsåtgärder.

3. En beskrivning av var de datoriserade system och databaser finns som används för att ta emot, samla in, registrera och rapportera säkerhetsinformation samt av hur de fungerar och vem som är driftansvarig, tillsammans med en bedömning av deras ändamålsenlighet.

4. En beskrivning av datahanteringen, registreringen och processen avseende följande aspekter av säkerhetsövervakningen:

- a) Den fortlöpande övervakningen av nytta/risikförhållandet för läkemedlet, resultatet av denna övervakning och beslutsprocessen för att vidta lämpliga åtgärder.
- b) Tillämpning av riskhanteringssystemen och övervakningen av resultatet av åtgärderna för att minimera riskerna.
- c) Insamling, bedömning och rapportering av enskilda fallrapporter.
- d) Utarbetande och inlämning av periodiska säkerhetsrapporter.
- e) Förfaranden för att underrätta hälso- och sjukvårdspersonal och allmänheten om säkerhetsproblem och ändringar i produktresumén och bipacksedeln som en följd av säkerhetsåtgärder.

5. En beskrivning av kvalitetssystemet för säkerhetsövervakning av läkemedel där följande ska ingå:

- a) En beskrivning av hanteringen av personalresurser enligt artikel 10 som innehåller en beskrivning av organisationsstrukturen för arbetet med säkerhetsövervakning och angivelse av var förteckningar över personalens kvalifikationer förvaras, en kortfattad beskrivning av utbildningskonceptet, med angivande av var utbildningsjournalerna finns samt instruktioner avseende kritiska processer.
- b) En beskrivning av det registerhanteringssystem som avses i artikel 12, med angivande av var de handlingar som används vid säkerhetsövervakning förvaras.
- c) En beskrivning av systemet för att kontrollera systemet för säkerhetsövervakning och överensstämmelsen med artikel 11.

6. I förekommande fall en beskrivning av den verksamhet och/eller de tjänster som innehavaren av godkännande för försäljning har lagt ut på entreprenad i enlighet med artikel 6.1.

Artikel 3

Innehållet i bilagan till master file för systemet för säkerhetsövervakning

Master file för systemet för säkerhetsövervakning ska ha en bilaga med följande dokumentation:

1. En förteckning över läkemedel som ingår i master file för systemet för säkerhetsövervakning, med angivande av läkemedlets namn, den aktiva substansens INN-namn (internationell generisk benämning) och den eller de medlemsstater där godkännandet gäller.
2. En förteckning över skriftliga riktlinjer och förfaranden i syfte att följa artikel 11.1.
3. En förteckning över de entreprenadavtal som avses i artikel 6.2.
4. En förteckning över de uppgifter som har delegerats av den behöriga person som ansvarar för säkerhetsövervakningen.
5. En förteckning över alla planerade och avslutade granskningar.
6. I tillämpliga fall en förteckning över de resultatindikatorer som avses i artikel 9.
7. I tillämpliga fall en förteckning över andra master files för system för säkerhetsövervakning som förvaras av samma innehavare av godkännande för försäljning.
8. En loggbok innehållande den information som avses i artikel 5.4.

Artikel 4

Underhåll

1. Innehavaren av godkännande för försäljning ska se till att master file för systemet för säkerhetsövervakning är aktuell och vid behov revidera den med beaktande av de erfarenheter som gjorts, den vetenskapliga och tekniska utvecklingen samt ändringarna av direktiv 2001/83/EG och förordning (EG) nr 726/2004.
2. Master file för systemet för säkerhetsövervakning och dess bilaga ska vara versionskontrollerade, med angivelse av när de senast uppdaterades av innehavaren av godkännande för försäljning.
3. Alla avvikelser från förfarandena för säkerhetsövervakning, deras inverkan och hantering ska finnas dokumenterade i master file för systemet för säkerhetsövervakning ända tills de har åtgärdats.
4. Utan att det påverkar tillämpningen av kraven i kommissionens förordning (EG) nr 1234/2008 av den 24 november 2008 om granskning av ändringar av villkoren för godkännande för försäljning av humanläkemedel och veterinärmedicinska läkemedel⁽¹⁾ ska innehavaren av godkännande för för-

säljning omedelbart underrätta läkemedelsmyndigheten om alla ändringar av platsen där master file för systemet för säkerhetsövervakning finns eller ändringar av kontaktuppgifter och namn på den behöriga person som ansvarar för säkerhetsövervakningen. Läkemedelsmyndigheten ska uppdatera Eudragilance-databasen som avses i artikel 24.1 i förordning (EG) nr 726/2004 och, vid behov, den europeiska webbportal för läkemedel som avses i artikel 26.1 i förordning (EG) nr 726/2004 i enlighet med detta.

Artikel 5

Dokumentformat i master file för systemet för säkerhetsövervakning

1. Dokumentationen i master file för systemet för säkerhetsövervakning ska vara fullständig och läsbar. I förekommande fall kan information lämnas i form av tabeller eller flödesdiagram. Alla handlingar ska vara indexerade och arkiverade så att de är lätta att få tillgång till under hela den tid de bevaras.
2. Uppgifter och handlingar i master file för systemet för säkerhetsövervakning kan presenteras i moduler i enlighet med det system som ingående beskrivs i vägledningen till god praxis för säkerhetsövervakning av läkemedel.
3. Master file för systemet för säkerhetsövervakning får lagras i elektronisk form, under förutsättning att lagringsmedierna är läsbara över tid och att ett tydligt uppställt tryckt exemplar kan tillhandahållas för granskning och inspektion.
4. Innehavaren av godkännande för försäljning ska i den loggbok som avses i artikel 3.8 registrera alla ändringar av innehållet i master file för systemet för säkerhetsövervakning som gjorts under de senaste fem åren, med undantag för den information som avses i artikel 2.1 b–e och artikel 3. I loggboken ska innehavaren av godkännande för försäljning ange datum, ansvarig person för ändringen och i förekommande fall orsaken till ändringen.

Artikel 6

Entreprenad

1. Innehavaren av godkännande för försäljning får lägga ut viss verksamhet i systemet för säkerhetsövervakning på entreprenad till tredje part. Innehavaren ska dock fortfarande ha det fulla ansvaret för att master file för systemet för säkerhetsövervakning är fullständig och korrekt.
2. Innehavaren av godkännande för försäljning ska utarbeta en förteckning över de gällande avtalen mellan innehavaren och den tredje part som avses i punkt 1, med angivande av berörda produkter och territorier.

Artikel 7

Tillgång till och placering av master file för systemet för säkerhetsövervakning

1. Master file för systemet för säkerhetsövervakning ska förvaras antingen på den plats i unionen där innehavaren av

⁽¹⁾ EUT L 334, 24.11.2008, s. 7.

godkännande för försäljning huvudsakligen genomför säkerhetsövervakningen eller på den plats i unionen där den behöriga person som ansvarar för säkerhetsövervakningen är verksam.

2. Innehavaren av godkännande för försäljning ska se till att den behöriga person som ansvarar för säkerhetsövervakningen har ständig åtkomst till master file för systemet för säkerhetsövervakning.

3. Master file för systemet för säkerhetsövervakning ska ständigt vara omedelbart tillgänglig för inspektion på den plats där den förvaras.

Om master file för systemet för säkerhetsövervakning förvaras i elektronisk form i enlighet med artikel 5.3 räcker det vid tillämpning av den här artikeln att de uppgifter som lagras i elektronisk form är direkt tillgängliga på den plats där master file för systemet för säkerhetsövervakning förvaras.

4. Vid tillämpningen av artikel 23.4 i direktiv 2001/83/EG får den nationella behöriga myndigheten begränsa sin begäran till särskilda delar eller moduler av master file för systemet för säkerhetsövervakning, och innehavaren av godkännande för försäljning ska bестrida kostnaderna för att lämna en kopia av master file för systemet för säkerhetsövervakning.

5. Den nationella behöriga myndigheten och läkemedelsmyndigheten får begära att innehavaren av godkännande för försäljning regelbundet lämnar en kopia av den loggbok som avses i artikel 3.8.

KAPITEL II

Minimikrav för kvalitetssystemen för säkerhetsövervakning

Avsnitt 1

Allmänna bestämmelser

Artikel 8

Kvalitetssystem

1. Innehavarna av godkännande för försäljning, de behöriga nationella myndigheterna och läkemedelsmyndigheten ska inrätta och använda ett adekvat och effektivt kvalitetssystem för sin säkerhetsövervakning.

2. Kvalitetssystemet ska omfatta organisationsstruktur, ansvarsområden, förfaranden, processer och resurser, lämplig resurshantering, efterlevnadskontroll och registerhantering.

3. Kvalitetssystemet ska bygga på alla följande moment:

- Kvalitetsplanering: fastställande av strukturer och planering av integrerade och konsekventa processer.
- Kvalitets efterlevnad: fullgörande av uppgifter och handhavande av ansvarsområden i enlighet med kvalitetskrav.
- Kvalitetskontroll och kvalitetssäkring: kontroll och utvärdering av hur effektivt strukturer och processer har fastställts och hur effektivt processerna har genomförts.

d) Kvalitetsförbättringar: korrigering och förbättring av strukturer och processerna vid behov.

4. Alla de moment, krav och bestämmelser som antagits för kvalitetssystemet ska dokumenteras på systematiskt och övergående sätt i form av skriftliga riktlinjer och förfaranden, till exempel kvalitetsplaner, kvalitetsmanualer och kvalitetsregister.

5. Alla som är involverade i förfaranden och processer i de kvalitetssystem som de behöriga nationella myndigheterna och läkemedelsmyndigheten har inrättat för säkerhetsövervakningen ska ansvara för att dessa kvalitetssystem fungerar väl samt säkerställa ett systematiskt kvalitetsarbete och se till att kvalitetssystemet tillämpas och upprätthålls.

Artikel 9

Resultatindikatorer

1. Innehavaren av godkännande för försäljning, de behöriga nationella myndigheterna och läkemedelsmyndigheten får använda resultatindikatorer för fortlöpande övervakning av att säkerhetsövervakningen av läkemedel fungerar väl.

2. Läkemedelsmyndigheten får offentliggöra en förteckning över resultatindikatorer på grundval av en rekommendation från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel.

Avsnitt 2

Minimikrav för kvalitetssystemen för den säkerhetsövervakning som genomförs av innehavarna av godkännande för försäljning

Artikel 10

Hantering av personalresurser

1. Innehavarna av godkännande för försäljning ska ha tillräckligt med kompetent personal med lämpliga kvalifikationer och utbildning för arbetet med säkerhetsövervakning av läkemedel.

Vid tillämpningen av första stycket ska innehavaren av godkännande för försäljning se till att den behöriga person som ansvarar för säkerhetsövervakningen har erforderlig teoretisk och praktisk kunskap för detta. Om den behöriga personen inte har medicinsk grundutbildning enligt artikel 24 i Europaparlamentets och rådets direktiv 2005/36/EG av den 7 september 2005 om erkännande av yrkeskvalifikationer⁽¹⁾ ska innehavaren av godkännande för försäljning se till att denna person bistås av en medicinskt utbildad person. Detta ska dokumenteras.

2. Åligganden för personal i arbetsledande och övervakande ställning, bl.a. den behöriga person som ansvarar för säkerhetsövervakningen, ska klargöras i arbetsbeskrivningar. Den inbördes hierarkin ska beskrivas i en organisationsplan. Innehavaren

⁽¹⁾ EUT L 255, 30.9.2005, s. 22.

av godkännande för försäljning ska se till att den behöriga person som ansvarar för säkerhetsövervakningen har tillräckliga befogenheter för att kunna påverka innehavarens kvalitetssystem och säkerhetsövervakning.

3. All personal som deltar i arbetet med säkerhetsövervakning ska ges grundutbildning och fortbildning för den funktion och det ansvarsområde de har. Innehavaren av godkännande för försäljning ska ha utbildningsplaner och register över genomförda utbildningar för dokumentation, upprätthållande och utveckling av personalens kompetens och ska se till att de är tillgängliga för granskning eller inspektion.

4. Innehavaren av godkännande för försäljning ska tillhandahålla rutiner för akutlägen, t.ex. en kontinuitetsplan.

Artikel 11

Efterlevnadskontroll

1. Kvalitetssystemet ska innehålla särskilda förfaranden och processer för att säkerställa följande:

- a) Att innehavaren av godkännande för försäljning fortlöpande övervakar säkerhetsdata, undersöker alternativ för riskminimering och riskförebyggande samt vidtar lämpliga åtgärder.
- b) Att innehavaren av godkännande för försäljning gör en vetenskaplig utvärdering av all information om riskerna med läkemedel enligt artikel 101.1 andra stycket i direktiv 2001/83/EG.
- c) Att exakta och kontrollerbara uppgifter om allvarliga och icke allvarliga biverkningar lämnas till Eudravigilance-databasen inom tidsfristerna i artikel 107.3 första respektive andra stycket i direktiv 2001/83/EG.
- d) Att den erhållna informationen uppvisar den kvalitet, integritet och fullständighet som krävs, och innehåller rutiner för att undvika att samma uppgifter lämnas flera gånger och för att validera signaler i enlighet med artikel 21.2.
- e) Att innehavaren av godkännande för försäljning kommunicerar effektivt med de nationella behöriga myndigheterna och läkemedelsmyndigheten, bl.a. om nya eller ändrade risker, master file för systemet för säkerhetsövervakning, riskhanteringssystem, riskminimerande åtgärder, periodiska säkerhetsrapporter, korrigerande och förebyggande åtgärder samt studier efter det att produkten godkännts.
- f) Att innehavaren av godkännande för försäljning uppdaterar produktinformationen mot bakgrund av den vetenskapliga utvecklingen, inklusive bedömningar och rekommendationer som offentliggjorts genom den europeiska webbportalen för läkemedel, och på grundval av fortlöpande övervakning av information som offentliggjorts på den europeiska webbportalen för läkemedel.

g) Att innehavaren av godkännande för försäljning på lämpligt sätt lämnar relevant säkerhetsinformation till hälso- och sjukvårdspersonal och patienter.

2. Innehavare av godkännande för försäljning som har lagt ut delar av säkerhetsövervakningen på entreprenad ska fortfarande ha ansvar för att ett effektivt kvalitetssystem tillämpas på dessa uppgifter.

Artikel 12

Registerhantering och lagring av uppgifter

1. Innehavarna av godkännande för försäljning ska registrera all säkerhetsinformation och se till att den hanteras och lagras på ett sätt som möjliggör korrekt rapportering, tolkning och kontroll av informationen.

Innehavarna av godkännande för försäljning ska inrätta ett registerhanteringssystem för alla handlingar som används vid säkerhetsövervakning och detta system ska säkerställa att handlingarna hålls tillgängliga och att det går att spåra vilka åtgärder som vidtagits för att undersöka säkerhetsproblemen, vilka tidsramar som fastställts för undersökningarna och vilka beslut som fattats avseende säkerhetsproblemen, inklusive datum och beslutsprocess.

Innehavarna av godkännande för försäljning ska fastställa rutiner för att spåra och följa upp rapporter om biverkningar.

2. Innehavarna av godkännande för försäljning ska se till att den dokumentation som avses i artikel 2 bevaras i minst fem år efter att innehavaren av godkännande för försäljning formellt har avslutat det system som beskrivs i master file för systemet för säkerhetsövervakning.

Säkerhetsdata och dokumentation om enskilda godkända läkemedel ska bevaras så länge som produkten är godkänd och i minst tio år efter att godkännandet för försäljning har upphört att gälla. Dokumentationen ska dock sparas en längre tid, om det krävs enligt unionslagstiftningen eller nationell lagstiftning.

Artikel 13

Granskning

1. Riskbaserade granskningar av kvalitetssystemet ska genomföras regelbundet för att säkerställa att kvalitetssystemet uppfyller kraven för kvalitetssystem enligt artiklarna 8, 10, 11 och 12 och för att kontrollera hur effektivt det är. Granskningarna ska genomföras av enskilda som inte är direkt involverade i eller har något direkt ansvar för de frågor eller processer som granskningen avser.

2. Korrigerande åtgärder, inklusive en uppföljningsgranskning av brister, ska vidtas vid behov. Det ska utarbetas en rapport över resultaten för varje granskning och uppföljningsgranskning. Granskningsrapporten ska skickas till de personer i ledningen som ansvarar för de frågor som granskningen avser. Datumet för och resultaten av granskningar och uppföljningsgranskningar ska dokumenteras i enlighet med artikel 104.2 andra stycket i direktiv 2001/83/EG.

Avsnitt 3

Minimikrav för kvalitetssystemen för den säkerhetsövervakning som genomförs av de nationella behöriga myndigheterna och läkemedelsmyndigheten

Artikel 14

Hantering av personalresurser

1. De nationella behöriga myndigheterna och läkemedelsmyndigheten ska ha tillräckligt med kompetent personal med lämpliga kvalifikationer och utbildning för arbetet med säkerhetsövervakning av läkemedel.

Organisationsstrukturen och fördelningen av uppgifter och ansvarsområden ska vara tydlig och, i den utsträckning som är nödvändig, tillgänglig. Det ska inrättas kontaktpunkter.

2. All personal som deltar i arbetet med säkerhetsövervakning ska ges grundutbildning och fortbildning. De nationella behöriga myndigheterna och läkemedelsmyndigheten ska ha utbildningsplaner och register över genomförda utbildningar för dokumentation, upprätthållande och utveckling av personalens kompetens och ska se till att de är tillgängliga för granskning.

3. De nationella behöriga myndigheterna och läkemedelsmyndigheten ska se till att personalen har tillgång till rutiner för akutlägen, t.ex. en kontinuitetsplan.

Artikel 15

Efterlevnadskontroll

1. De nationella behöriga myndigheterna och läkemedelsmyndigheten ska inrätta särskilda förfaranden och processer för att uppnå samtliga följande mål:

- a) Säkerställa att det görs en kvalitetsutvärdering av inlämnade säkerhetsdata, även av deras fullständighet.
- b) Säkerställa att säkerhetsdata bedöms och behandlas inom tidsfristerna i direktiv 2001/83/EG och förordning (EG) nr 726/2004.
- c) Garantera oberoende i arbetet med säkerhetsövervakning.
- d) Säkerställa effektiv kommunikation mellan dels de nationella behöriga myndigheterna, dels de nationella behöriga myndigheterna och läkemedelsmyndigheten samt med patienter, hälso- och sjukvårdspersonal, innehavare av godkännande för försäljning och allmänheten.
- e) Garantera att de nationella behöriga myndigheterna och läkemedelsmyndigheten underrättar såväl varandra som kommissionen om sin avsikt att offentliggöra ett säkerhetsmeddelande om ett läkemedel som är godkänt i flera medlemsstater eller en aktiv substans som ingår i ett sådant läkemedel, i enlighet med artikel 106a i direktiv 2001/83/EG.
- f) Göra inspektioner, även före godkännandet.

2. Utöver de förfaranden som avses i punkt 1 ska de nationella behöriga myndigheterna upprätta förfaranden för insamling och registrering av alla misstänkta biverkningar som inträffar på deras territorium.

3. Läkemedelsmyndigheten ska upprätta förfaranden för litteraturbevakning i enlighet med artikel 27 i förordning (EG) nr 726/2004.

Artikel 16

Registerhantering och lagring av uppgifter

1. De nationella behöriga myndigheterna och läkemedelsmyndigheten ska registrera all säkerhetsinformation och se till att den hanteras och lagras på ett sätt som möjliggör korrekt rapportering, tolkning och kontroll av den.

De ska inrätta ett registerhanteringssystem för alla handlingar som används vid säkerhetsövervakning och detta system ska säkerställa att handlingarna hålls tillgängliga och att det går att spåra vilka åtgärder som vidtagits för att undersöka säkerhetsproblem, vilka tidsramar som fastställts för undersökningarna och vilka beslut som fattats avseende säkerhetsproblemen, inklusive datum och beslutsprocess.

2. De nationella behöriga myndigheterna och läkemedelsmyndigheten ska se till att viktig dokumentation som beskriver systemet för säkerhetsövervakning bevaras i minst fem år efter att systemet formellt har avslutats.

Säkerhetsdata och dokumentation om enskilda godkända läkemedel ska bevaras så länge som produkten är godkänd och i minst tio år efter att godkännandet för försäljning har upphört att gälla. Dokumentationen ska dock sparas en längre tid, om det krävs enligt unionslagstiftningen eller nationell lagstiftning.

Artikel 17

Granskning

1. Riskbaserade granskningar av kvalitetssystemet ska genomföras regelbundet, enligt en gemensam metod, för att säkerställa att kvalitetssystemet uppfyller kraven i artiklarna 8, 14, 15 och 16 och för att säkerställa att det är effektivt.

2. Korrigerande åtgärder, inklusive en uppföljningsgranskning av brister, ska vidtas vid behov. Granskningsrapporten ska skickas till de personer i ledningen som ansvarar för de frågor som granskningen avser. Datumen för och resultaten av granskningar och uppföljningsgranskningar ska dokumenteras.

KAPITEL III

Minimikrav för övervakning av uppgifterna i Eudravigilance-databasen

Artikel 18

Allmänna krav

1. Läkemedelsmyndigheten och de nationella behöriga myndigheterna ska samarbeta vid övervakningen av uppgifterna i Eudravigilance-databasen.

2. Innehavarna av godkännande för försäljning ska övervaka uppgifterna i Eudravigilance-databasen i den mån de har tillgång till databasen.

3. Innehavarna av godkännande för försäljning, de nationella behöriga myndigheterna och läkemedelsmyndigheten ska säkerställa fortlöpande övervakning av Eudravigilance-databasen med intervall som står i proportion till den identifierade risken, de potentiella riskerna och behovet av kompletterande information.

4. Varje medlemsstats behöriga myndighet ska ansvara för övervakningen av uppgifter med ursprung i den medlemsstatens territorium.

Artikel 19

Identifiering av ändrade risker och nya risker

1. Nya eller ändrade risker ska identifieras med hjälp av detektion och analys av signaler som gäller ett läkemedel eller en aktiv substans.

Med *signal* avses i detta kapitel information från en eller flera källor, inklusive observationer och försök, som antyder att det kan finnas ett nytt orsakssamband eller en ny aspekt av ett känt samband mellan en behandling och en händelse eller en uppsättning relaterade händelser, både incidenter och gynnsamma händelser, som bedöms vara tillräckligt sannolikt för att föranleda kontroll.

Vid övervakning av uppgifter i Eudravigilance-databasen ska enbart signaler som rör en biverkning beaktas.

2. Signaldetektion ska bygga på tvärvetenskaplig grund. Signaldetektion inom ramen för Eudravigilance-databasen ska i förekommande fall kompletteras med statistisk analys. Efter samråd med kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel får läkemedelsmyndigheten offentliggöra en förteckning över läkemedelshändelser som måste beaktas vid signaldetektion.

Artikel 20

Metoder för att fastställa en signals bevisvärde

1. De nationella behöriga myndigheterna, innehavarna av godkännande för försäljning och läkemedelsmyndigheten ska fastställa en signals bevisvärde genom att använda vedertagna metoder med beaktande av den kliniska relevansen, sambandets styrka, hur konsekventa uppgifterna är, förhållandet mellan exponering och respons, den biologiska rimligheten, försöksresultaten, möjliga analogier samt uppgifternas art och kvalitet.

2. Vid prioritering av signaler kan olika typer av faktorer beaktas, särskilt information om huruvida sambandet eller läkemedlet är nytt, faktorer som rör sambandets styrka och den berörda reaktionens allvarlighetsgrad samt faktorer som rör dokumentationen av rapporter till Eudravigilance-databasen.

3. Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel ska regelbundet gå igenom de metoder som används och offentliggöra rekommendationer vid behov.

Artikel 21

Signalhantering

1. Signalhanteringen ska omfatta detektion, validering, bekräftelse, analys, prioritering och bedömning av signaler samt rekommendationer om åtgärder.

Med *signalvalidering* avses i denna artikel utvärdering av uppgifter som stöder den detekterade signalen för att kontrollera att den tillgängliga dokumentationen innehåller tillräckliga belegg för ett nytt möjligt orsakssamband eller en ny aspekt av ett känt samband och det således är befogat med ytterligare analys av signalen.

2. En innehavare av godkännande för försäljning som detekterar en ny signal i samband med övervakningen av Eudravigilance-databasen ska validera signalen och genast underrätta läkemedelsmyndigheten och de nationella behöriga myndigheterna.

3. Om en validerad signal anses kräva ytterligare analys ska det bekräftas så snart som möjligt och senast 30 dagar efter att signalen togs emot, enligt följande:

- a) En signal som gäller en produkt som har godkänts i enlighet med direktiv 2001/83/EG ska bekräftas av den behöriga myndigheten i den medlemsstat där läkemedlet saluförs eller av en ledande medlemsstat eller en medledare som har utsetts i enlighet med artikel 22.1.
- b) En signal som gäller en produkt som har godkänts i enlighet med förordning (EG) nr 726/2004 ska bekräftas av läkemedelsmyndigheten i samarbete med medlemsstaterna.

När de nationella behöriga myndigheterna och läkemedelsmyndigheten analyserar den validerade signalen får de beakta annan tillgänglig information om läkemedlet.

Om signalens validitet inte bekräftas ska man vara särskilt uppmärksam på obekräftade signaler som gäller ett läkemedel om dessa signaler följs av nya signaler som gäller samma läkemedel.

4. Utan att det påverkar tillämpningen av punkterna 2 och 3 ska de nationella behöriga myndigheterna och läkemedelsmyndigheten validera och bekräfta alla signaler som de har upptäckt i samband med sin fortlöpande övervakning av Eudravigilance-databasen.

5. Alla bekräftade signaler ska föras in i det spårningssystem som förvaltas av läkemedelsmyndigheten och ska översändas till kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel för en första analys och prioritering av signalerna i enlighet med artikel 107h.2 i direktiv 2001/83/EG och artikel 28a.2 i förordning (EG) nr 726/2004.

6. Läkemedelsmyndigheten ska genast informera den eller de berörda innehavarna av godkännande för försäljning om de slutsatser som kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel kommit fram till avseende bedömningen av bekräftade signaler.

Artikel 22

Arbetsdelning vid signalhantering

1. När det gäller läkemedel som har godkänts i enlighet med direktiv 2001/83/EG i mer än en medlemsstat och aktiva substanser som ingår i flera läkemedel för vilka minst ett godkännande för försäljning har beviljats i enlighet med direktiv 2001/83/EG får medlemsstaterna inom den samordningsgrupp som föreskrivs i artikel 27 i direktiv 2001/83/EG besluta att utnämna en ledande medlemsstat och i förekommande fall en medledare. Det ska göras en översyn av alla sådana utnämningar minst vart fjärde år.

Den ledande medlemsstaten ska övervaka Eudravigilance-databasen och validera och bekräfta signaler i enlighet med artikel 21.3 och 21.4 på de andra medlemsstaternas vägnar. Den medlemsstat som utsetts till medledare ska bistå den ledande medlemsstaten i fullgörandet av dess uppgifter.

2. När samordningsgruppen utser en ledande medlemsstat och i förekommande fall en medledare kan den ta hänsyn till om någon medlemsstat är referensmedlemsstat i enlighet med artikel 28.1 i direktiv 2001/83/EG eller rapportör för utvärderingen av de periodiska säkerhetsrapporterna i enlighet med artikel 107e i direktivet.

3. Läkemedelsmyndigheten ska på den europeiska webbportalen för läkemedel offentliggöra en förteckning över de aktiva substanser som omfattas av arbetsdelning i enlighet med denna artikel samt den ledande medlemsstat och den medledare som utsetts för att övervaka dessa substanser i Eudravigilance-databasen.

4. Utan att det påverkar tillämpningen av punkt 1 ska alla medlemsstater ansvara för övervakningen av uppgifterna i Eudravigilance-databasen i enlighet med artikel 107h.1 c och 107h.3 i direktiv 2001/83/EG.

5. När det gäller läkemedel som har godkänts i enlighet med förordning (EG) nr 726/2004 ska läkemedelsmyndigheten bistå vid övervakningen av uppgifterna i Eudravigilance-databasen av den rapportör som kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel utsett i enlighet med artikel 62.1 i förordning (EG) nr 726/2004.

Artikel 23

Stöd till signaldetektion

Läkemedelsmyndigheten ska stödja övervakningen av Eudravigilance-databasen genom att ge de nationella behöriga myndigheterna tillgång till följande information:

- Utdata och statistikrapporter som möjliggör en genomgång av alla biverkningar som rapporterats till Eudravigilance-databasen för en viss aktiv substans eller ett visst läkemedel.
- Skräddarsydda frågor till stöd för utvärderingen av enskilda fallrapporter och fallserier.

- Skräddarsydd gruppering och stratifiering av uppgifter för att kunna identifiera patientgrupper med högre risk för biverkningar eller med risk för allvarligare biverkningar.

- Statistiska metoder för signaldetektion.

Läkemedelsmyndigheten ska också se till att innehavarna av godkännande för försäljning på lämpligt sätt bistås vid övervakningen av Eudravigilance-databasen.

Artikel 24

Logg för signaldetektion

1. De nationella behöriga myndigheterna och läkemedelsmyndigheten ska föra en logg över sina signaldetektionsaktiviteter i Eudravigilance-databasen och över relevanta frågor och resultat.

2. Med hjälp av loggen ska det gå att spåra hur signaler har upptäckts och hur validerade och bekräftade signaler har bedömts.

KAPITEL IV

Användning av terminologi, format och standarder

Artikel 25

Användning av internationellt vedertagen terminologi

1. För klassificering, sökning, presentation, utvärdering och bedömning av nytta/risikförhållandet, elektroniskt utbyte och delgivning av säkerhets- och läkemedelsinformation ska medlemsstaterna, innehavarna av godkännande för försäljning och läkemedelsmyndigheten använda följande terminologi:

- Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA), utarbetad av International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH), tvärvetenskapligt tema M1.
- De förteckningar över standardtermer som den europeiska farmakopékommissionen har offentliggjort.
- Terminologin i standard EN ISO 11615:2012 *Health Informatics – Identification of Medicinal Products – Data elements and structures for unique identification and exchange of regulated medicinal product information* (ISO/FDIS 11615:2012).
- Terminologin i standard EN ISO 11616:2012 *Health informatics – Identification of medicinal products – Data elements and structures for the unique identification and exchange of regulated pharmaceutical product information* (ISO/FDIS 11616:2012).

- e) Terminologin i standard EN ISO 11238:2012 *Health informatics – Identification of medicinal products – Data elements and structures for the unique identification and exchange of regulated information on substances* (ISO/FDIS 11238:2012).
- f) Terminologin i standard EN ISO 11239:2012 *Health informatics – Identification of medicinal products – Data elements and structures for the unique identification and exchange of regulated information on pharmaceutical dose forms, units of presentation, routes of administration* (ISO/FDIS 11239:2012).
- g) Terminologin i standard EN ISO 11240:2012 *Health informatics – Identification of medicinal products – Data elements and structures for the unique identification and exchange of units of measurement* (ISO/FDIS 11240:2012).
2. Medlemsstaterna, de nationella behöriga myndigheterna eller innehavarna av godkännande för försäljning ska begära att International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, den europeiska farmakopékommissionen, Europeiska standardiseringskommittén eller Internationella standardiseringsorganisationen vid behov lägger till en ny term i den terminologi som avses i punkt 1. I sådana fall ska de informera läkemedelsmyndigheten om detta.
3. Medlemsstaterna, innehavarna av godkännande för försäljning och läkemedelsmyndigheten ska övervaka, antingen systematiskt eller genom regelbunden slumpvis utvärdering, att den terminologi som avses i punkt 1 används.
- b) ICH E2B(R2) *Maintenance of the ICH guideline on clinical safety data management: data elements for transmission of Individual Case Safety Reports*.
- c) ICH M2 *Electronic Transmission of Individual Case Safety Reports Message Specification*.
2. Vid tillämpning av punkt 1 får de nationella behöriga myndigheterna, innehavarna av godkännande för försäljning och läkemedelsmyndigheten också använda följande format och standarder:
- a) ISO EN 27953-2:2011 *Health Informatics – Individual Case Safety Reports (ICSRs) in pharmacovigilance – Part 2: Human pharmaceutical reporting requirements for ICSR* (ISO 27953-2:2011).
- b) EN ISO 11615:2012 *Health Informatics – Identification of Medicinal Products – Data elements and structures for unique identification and exchange of regulated medicinal product information* (ISO/FDIS 11615:2012).
- c) EN ISO 11616:2012 *Health informatics – Identification of medicinal products – Data elements and structures for the unique identification and exchange of regulated pharmaceutical product information* (ISO/FDIS 11616:2012).
- d) EN ISO 11238:2012 *Health informatics – Identification of medicinal products – Data elements and structures for the unique identification and exchange of regulated information on substances* (ISO/FDIS 11238:2012).
- e) EN ISO 11239:2012 *Health informatics – Identification of medicinal products – Data elements and structures for the unique identification and exchange of regulated information on pharmaceutical dose forms, units of presentation, routes of administration* (ISO/FDIS 11239:2012).
- f) EN ISO 11240:2012 *Health informatics – Identification of medicinal products – Data elements and structures for the unique identification and exchange of units of measurement* (ISO/FDIS 11240:2012).

Artikel 26

Användning av internationellt vedertagna format och standarder

1. För beskrivning, sökning, presentation, utvärdering och bedömning av nytta/riskförhållandet, elektroniskt utbyte och delgivning av säkerhets- och läkemedelsinformation ska de nationella, behöriga myndigheterna, innehavarna av godkännande för försäljning och läkemedelsmyndigheten använda följande format och standarder:

- a) Extended Eudravigilance Medicinal Product Report Message (XEVRPM), det format som läkemedelsmyndigheten har offentliggjort för elektronisk inlämning av information om alla humanläkemedel som godkänts i unionen i enlighet med artikel 57.2 andra stycket i förordning (EG) nr 726/2004.
- f) EN ISO 11240:2012 *Health informatics – Identification of medicinal products – Data elements and structures for the unique identification and exchange of units of measurement* (ISO/FDIS 11240:2012).

KAPITEL V

Översändning av rapporter om misstänkta biverkningar

Artikel 27

Enskilda fallrapporter

Enskilda fallrapporter ska användas vid rapportering till Eudra-vigilance-databasen av misstänkta biverkningar av ett läkemedel hos en enskild patient vid en specifik tidpunkt.

Artikel 28

Den enskilda fallrapportens innehåll

1. Medlemsstaterna och innehavarna av godkännande för försäljning ska säkerställa att de enskilda fallrapporterna är så fullständiga som möjligt och ska rapportera uppdateringar av rapporterna till Eudravigilance-databasen på ett noggrant och tillförlitligt sätt.

Vid påskyndad rapportering ska den enskilda fallrapporten omfatta minst en identifierbar rapportör, en identifierbar patient, en misstänkt biverkning och det eller de berörda läkemedlen.

2. Medlemsstaterna och innehavarna av godkännande för försäljning ska registrera de uppgifter som behövs för att inhämta uppföljningsinformation om enskilda fallrapporter. Uppföljningen av rapporterna ska dokumenteras på lämpligt sätt.

3. Vid rapportering av misstänkta biverkningar ska medlemsstaterna och innehavarna av godkännande för försäljning lämna all tillgänglig information om varje enskilt fall, bl.a. följande:

- a) Administrativ information: rapporttyp, datum och ett internationellt unikt ID-nummer för fallet samt ett unikt avsändar-ID och typ av avsändare; datum för när rapporten först togs emot från källan och datum för när den senaste information togs emot, med exakt angivelse; andra identitetsbeteckningar och källor samt hänvisningar till kompletterande tillgänglig dokumentation som avsändaren har om den enskilda fallrapporten, i tillämpliga fall.
- b) Litteraturhänvisningar i enlighet med Vancouver-systemet, som utarbetats av International Committee of Medical Journal Editors ⁽¹⁾, för biverkningar som rapporteras i internationell litteratur, inklusive en utförlig engelsk sammanfattning av artikeln.
- c) Typ av studie, studiens namn och sponsorns studienummer eller studiens registreringsnummer för rapporter från studier som inte omfattas av Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/20/EG av den 4 april 2001 om tillnärmning av

medlemsstaternas lagar och andra författningar rörande tillämpning av god klinisk sed vid kliniska provningar av humanläkemedel ⁽²⁾.

- d) Information om de primära källorna: information som gör det möjligt att identifiera rapportören, bl.a. från vilken medlemsstat och i vilken funktion personen rapporterar.
- e) Information som gör det möjligt att identifiera patienten (och föräldern om rapporten omfattar föräldrar och barn), inklusive ålder vid den första reaktionen, åldersgrupp, fosterstadium om reaktionen/händelsen konstateras hos fostret, vikt, längd eller kön, senaste menstruation och/eller skede i graviditeten vid tiden för exponeringen.
- f) Relevant medicinsk bakgrund och samtidiga tillstånd.
- g) Namnet, i enlighet med artikel 1.20 i direktiv 2001/83/EG, på det läkemedel som misstänks ha samband med biverkningen, inklusive interagerande läkemedel eller, om namnet inte är känt, den eller de aktiva substanserna och alla andra karakteristika som gör det möjligt att identifiera läkemedlet eller läkemedlen, inklusive namn på innehavaren av godkännandet för försäljning, godkännandenummer, land där läkemedlet får säljas, läkemedelsform och administreringsvägar (i förekommande fall för gravid eller ammande förälder), indikationer för användning i fallet, administrerad dos, start- och slutdatum för administreringen, åtgärder som vidtagits avseende läkemedlet eller läkemedlen, effekten av utsättning och återinsättning av misstänkta läkemedel.
- h) När det gäller biologiska läkemedel, satsnummer.
- i) Samtidigt administrerade läkemedel, som identifierats i enlighet med led g och som inte misstänks ha något samband med biverkningen och tidigare läkemedelsbehandling för patienten (och föräldern), i tillämpliga fall.
- j) Information om den misstänkta biverkningen: start- och slutdatum för den misstänkta biverkningen eller varaktighet, allvarlighetsgrad, utfallet av den misstänkta biverkningen vid tiden för den sista observationen, tidsintervall mellan administreringen av ett misstänkt läkemedel och biverkningen, den ursprungliga rapportörens beskrivning av reaktionen eller reaktionerna samt den medlemsstat eller det tredjeland där den misstänkta biverkningen har uppstått.
- k) Resultat av tester och rutiner som är relevanta för patientutredningen.
- l) Datum och rapporterad dödsorsak, inklusive orsaker som framkommit vid obduktion, om patienten har avlidit.
- m) Om möjligt en fallbeskrivning med all relevant information om enskilda fall, med undantag för icke allvarliga biverkningar.
- n) Skälen till annullering eller ändring av en enskild fallrapport.

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

⁽²⁾ EGT L 121, 1.5.2001, s. 34.

Vid tillämpning av led b ska den innehavare av godkännande för försäljning som översände den första rapporten på läkemedelsmyndighetens begäran tillhandahålla en kopia av den berörda artikeln, med beaktande av upphovsrättsliga begränsningar, och en översättning till engelska av hela artikeln.

Vid tillämpning av led h ska det finnas ett uppföljningsförfarande för att ta reda på satsnummer om det inte anges i den första rapporten.

Vid tillämpning av led m ska informationen presenteras i logisk tidsföljd i den ordning patienten upplevde händelserna, inklusive kliniskt förlopp, behandlingsåtgärder, resultat och uppföljningsinformation; beskrivningen ska också innehålla en sammanfattning av relevanta obduktionsfynd.

4. Om beskrivningar av misstänkta biverkningar lämnas på ett annat officiellt unionsspråk än engelska ska innehavaren av godkännande för försäljning lämna en engelsk sammanfattning tillsammans med den ursprungliga texten.

Medlemsstaterna får rapportera fallbeskrivningar på sitt eller sina officiella språk. När det gäller dessa rapporter ska översättningar tillhandahållas om läkemedelsmyndigheten eller andra medlemsstater begär det för utvärdering av potentiella signaler.

Engelska ska användas vid rapportering av misstänkta biverkningar med ursprung utanför unionen.

Artikel 29

Format för elektronisk översändning av misstänkta biverkningar

Medlemsstaterna och innehavarna av godkännande för försäljning ska använda de format som anges i artikel 26 och den terminologi som anges i artikel 25 för elektronisk översändning av misstänkta biverkningar.

KAPITEL VI

Riskhanteringsplaner

Artikel 30

Riskhanteringsplanens innehåll

1. Den riskhanteringsplan som fastställts av innehavaren av godkännande för försäljning ska innehålla följande:

- a) En identifiering eller karakterisering av det eller de berörda läkemedlens säkerhetsprofil.
- b) En angivelse av hur det eller de berörda läkemedlens säkerhetsprofil kan karakteriseras ytterligare.
- c) Dokumentation över åtgärder för att förhindra eller minimera riskerna med läkemedlet, inklusive en bedömning av åtgärdernas effektivitet.
- d) Dokumentation över de skyldigheter som ska fullgöras efter godkännandet och som var ett villkor för att godkännande för försäljning skulle beviljas.

2. Produkter som innehåller samma aktiva substans och har samma innehavare av godkännande för försäljning får i förekommande fall omfattas av samma riskhanteringsplan.

3. Om det i en riskhanteringsplan hänvisas till studier som gjorts efter godkännandet ska det anges om innehavaren av godkännande för försäljning har inlett, genomfört och finansierat dessa studier frivilligt eller i enlighet med de skyldigheter

som de nationella behöriga myndigheterna, läkemedelsmyndigheten eller kommissionen har ålagt innehavaren. Alla skyldigheter som ska fullgöras efter godkännandet ska anges i en sammanfattning av riskhanteringsplanen tillsammans med tidsfristerna.

Artikel 31

Sammanfattning av riskhanteringsplanen

1. En sammanfattning av riskhanteringsplanen ska offentliggöras i enlighet med artikel 106 c i direktiv 2001/83/EG och artikel 26.1 c i förordning (EG) nr 726/2004, och den ska innehålla de viktigaste delarna av riskhanteringsplanen med särskild tonvikt på riskminimerande åtgärder och, när det gäller säkerhetsspecifikationen för det berörda läkemedlet, viktig information om potentiella och identifierade risker samt data som saknas.

2. Om en riskhanteringsplan avser mer än ett läkemedel ska en separat sammanfattning av riskhanteringsplanen lämnas för varje läkemedel.

Artikel 32

Uppdatering av riskhanteringsplanen

1. En innehavare av godkännande för försäljning som uppdaterar en riskhanteringsplan ska lämna den uppdaterade riskhanteringsplanen till de nationella behöriga myndigheterna eller till läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt. Efter överenskomst med antingen de nationella behöriga myndigheterna eller läkemedelsmyndigheten kan innehavaren av godkännande för försäljning välja att endast lämna de moduler som berörs av uppdateringen. Innehavaren av godkännande för försäljning ska vid behov lämna en uppdaterad sammanfattning av riskhanteringsplanen till de behöriga myndigheterna eller läkemedelsmyndigheten.

2. Varje inlämnande av riskhanteringsplanen ska ha ett versionsnummer och vara daterat.

Artikel 33

Format för riskhanteringsplanen

Riskhanteringsplanen ska ha det format som anges i bilaga I.

KAPITEL VII

Periodiska säkerhetsrapporter

Artikel 34

De periodiska säkerhetsrapporternas innehåll

1. Den periodiska säkerhetsrapporten ska baseras på alla tillgängliga uppgifter, med tyngdpunkten på ny information som framkommit efter slutdatumet för den senaste säkerhetsrapporten.

2. Den periodiska säkerhetsrapporten ska innehålla en noggrann uppskattning av den population som exponerats för läkemedlet, inklusive alla uppgifter om försäljnings- och förskrivningsvolym. Denna uppskattning av exponeringen ska åtföljas av en kvalitativ och kvantitativ analys av den faktiska användningen, där det i förekommande fall ska anges hur den faktiska användningen skiljer sig från den avsedda användningen, på grundval av alla uppgifter som innehavaren av godkännande för försäljning har tillgång till, inklusive resultat av observationsstudier eller studier av läkemedelsanvändning.

3. Den periodiska säkerhetsrapporten ska innehålla de resultat från bedömningar av de riskminimerande åtgärdernas effektivitet som är relevanta för nytta/riskbedömningen.

4. Innehavarna av godkännande för försäljning ska inte vara skyldiga att systematiskt lämna detaljerade förteckningar över enskilda fall, inklusive fallbeskrivningar, i den periodiska säkerhetsrapporten. De ska dock lämna fallbeskrivningar i det berörda avsnittet om riskbedömning i den periodiska säkerhetsrapporten, om de är nödvändiga för den vetenskapliga analysen av en signal eller en säkerhetsrisk i det berörda avsnittet om riskbedömning.

5. På grundval av utvärderingen av sammanlagda säkerhetsdata och analysen av nytta/risikförhållandet ska innehavaren av godkännande för försäljning i den periodiska säkerhetsrapporten dra slutsatser om behovet av ändringar och/eller åtgärder, inklusive konsekvenser för den godkända produktresumén för den eller de produkter för vilken eller vilka den periodiska säkerhetsrapporten lämnas.

6. Om inte annat anges i den förteckning över referensdatum för unionen och inlämningsintervall som avses i artikel 107c i direktiv 2001/83/EG eller överenskommits med de nationella behöriga myndigheterna eller läkemedelsmyndigheten, beroende på vad som är tillämpligt, ska en enda periodisk säkerhetsrapport utarbetas för alla läkemedel som innehåller samma aktiva substans och har samma innehavare av godkännande för försäljning. Den periodiska säkerhetsrapporten ska omfatta alla indikationer, administreringsvägar, doseringsformer och doseringsföreskrifter, oberoende av om de har godkänts under olika namn och genom olika förfaranden. I förekommande fall ska uppgifter som gäller en viss indikation, doseringsform, administreringsväg eller doseringsföreskrift anges i ett separat avsnitt i den periodiska säkerhetsrapporten och eventuella säkerhetsproblem behandlas i enlighet med detta.

7. Om inte annat anges i den förteckning över referensdatum för unionen och inlämningsintervall som avses i artikel 107c i direktiv 2001/83/EG ska innehavaren av godkännande för försäljning, om substansen som är föremål för en periodisk säkerhetsrapport också är godkänd som komponent i ett kombinationsläkemedel, antingen lämna en separat periodisk säkerhetsrapport för den kombination av aktiva substanser som har godkänts för samma innehavare, med korshänvisningar till periodiska säkerhetsrapporter för de enskilda substanserna, eller lämna uppgifter om kombinationen i en av de periodiska säkerhetsrapporterna för de enskilda substanserna.

Artikel 35

Format för periodiska säkerhetsrapporter

1. Elektroniska periodiska säkerhetsrapporter ska lämnas in i det format som anges i bilaga II.

2. Läkemedelsmyndigheten får offentliggöra mallar för de moduler som anges i bilaga II.

KAPITEL VIII

Säkerhetsstudier efter det att produkten godkänts

Artikel 36

Tillämpningsområde

1. Detta kapitel ska tillämpas på sådana icke-interventionsstudier avseende säkerhet efter det att produkten godkänts som inleds, genomförs och finansieras av innehavaren av godkännande för försäljning till följd av krav från en nationell behörig myndighet, läkemedelsmyndigheten eller kommissionen i enlighet med artiklarna 21a och 22a i direktiv 2001/83/EG och artiklarna 10 och 10a i förordning (EG) nr 726/2004.

2. Innehavaren av godkännande för försäljning ska lämna studieprotokollet, sammanfattningen av slutrapporten samt slutrapporten enligt artiklarna 107n och 107p i direktiv 2001/83/EG på engelska, utom när det gäller studier som ska utföras endast i en medlemsstat som begär studien enligt artikel 22a i direktiv 2001/83/EG. När det gäller sådana studier ska innehavaren av godkännande för försäljning lämna en engelsk översättning av titeln och sammanfattningen av studieprotokollet samt av sammanfattningen av slutrapporten.

3. Innehavaren av godkännande för försäljning ska se till att all information rörande studien hanteras och lagras på ett sätt som möjliggör korrekt rapportering, tolkning och kontroll av informationen, och ska se till att försökspersonernas journaler förblir sekretesskyddade. Innehavaren av godkännande för försäljning ska se till att analysdata och statistikprogram som används för att generera de uppgifter som ingår i slutrapporten förvaras i elektronisk form och kan tillhandahållas för granskning och inspektion.

4. Läkemedelsmyndigheten får offentliggöra lämpliga mallar för protokollet, sammanfattningen och slutrapporten.

Artikel 37

Definitioner

I detta kapitel gäller följande definitioner:

1. **datainsamling påbörjas**: det datum från och med vilket information om den första försökspersonen dokumenteras eller, vid sekundäranvändning av data, det datum då dataextraheringen påbörjas,

2. **datainsamling avslutas**: det datum då analysdata blir helt tillgängliga.

Artikel 38

Format för säkerhetsstudier efter det att produkten godkänts

Protokoll, sammanfattningar och slutrapporter avseende icke-interventionsstudier av säkerheten efter det att produkten godkänts ska lämnas i det format som anges i bilaga III.

KAPITEL IX

Slutbestämmelser

Artikel 39

Dataskydd

Denna förordning ska tillämpas utan att det påverkar de skyldigheter som de nationella behöriga myndigheterna och innehavarna av godkännande för försäljning har när det gäller behandling av personuppgifter enligt direktiv 95/46/EG eller läkemedelsmyndighetens skyldigheter när det gäller behandling av personuppgifter enligt förordning (EG) nr 45/2001.

Artikel 40

Övergångsbestämmelser

1. Från och med den 1 juli 2016 är innehavarna av godkännande för försäljning, de nationella behöriga myndigheterna och

läkemedelsmyndigheten skyldiga att använda den terminologi som anges i artikel 25 c–g.

2. Artikel 26.2 ska tillämpas från och med den 1 juli 2016.

3. Från och med den 10 januari 2013 ska innehavaren av godkännande för försäljning följa de bestämmelser om format och innehåll som anges i artiklarna 29–38.

Artikel 41

Ikraftträdande och tillämpning

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

Den ska tillämpas från och med den 10 juli 2012.

Denna förordning är till alla delar bindande och direkt tillämplig i alla medlemsstater.

Utfärdad i Bryssel den 19 juni 2012.

På kommissionens vägnar

José Manuel BARROSO

Ordförande

BILAGA I

Riskhanteringsplaner*Format för riskhanteringsplanen*

Riskhanteringsplanen ska bestå av följande moduler:

Del I: Produktöversikt

Del II: Säkerhetsspecifikation

Modul SI: Epidemiologi avseende indikationer och målpopulationer

Modul SII: Icke-klinisk del av säkerhetsspecifikationen

Modul SIII: Exponering vid klinisk prövning

Modul SIV: Populationer som inte studerats i kliniska prövningar

Modul SV: Erfarenheter efter godkännandet

Modul SVI: Kompletterande EU-krav för säkerhetsspecifikationen

Modul SVII: Identifierade och potentiella risker

Modul SVIII: Sammanfattning av säkerhetsproblemen

Del III: Plan för säkerhetsövervakningen av läkemedel (inklusive säkerhetsstudier efter det att produkten godkänts)

Del IV: Planer för effektstudier efter det att läkemedlet godkänts

Del V: Riskminimerande åtgärder (inklusive utvärdering av hur effektiva åtgärderna är)

Del VI: Sammanfattning av riskhanteringsplanen

Del VII: Bilagor

BILAGA II

Format för elektroniska periodiska säkerhetsrapporter

Den periodiska säkerhetsrapporten ska bestå av följande moduler:

Del I Försättsblad med signatur

Del II Sammanfattning

Del III Innehållsförteckning

1. Inledning
2. Status för godkännande för försäljning internationellt
3. Åtgärder som av säkerhetsskäl vidtagits under rapporteringsperioden
4. Förändringar i referenssäkerhetsinformationen
5. Beräknad exponering och beräknade användningsmönster
 - 5.1 Försökspersonernas sammanlagda exponering vid kliniska prövningar
 - 5.2 Sammanlagd patientexponering och patientexponering under rapporteringsperioden
6. Uppgifter i summeringar
 - 6.1 Referensinformation
 - 6.2 Kumulativa summeringar av allvarliga incidenter från kliniska prövningar
 - 6.3 Kumulativa och periodiska summeringar av data insamlade efter godkännandet
7. Sammanfattningar av viktiga resultat från kliniska prövningar under rapporteringsperioden
 - 7.1 Slutförda kliniska prövningar
 - 7.2 Pågående kliniska prövningar
 - 7.3 Långtidsuppföljning
 - 7.4 Annan terapeutisk användning av läkemedel
 - 7.5 Nya säkerhetsdata om behandlingsformer för fasta kombinationer
8. Resultat från observationsstudier
9. Information från andra kliniska prövningar och källor
10. Icke-kliniska uppgifter
11. Litteratur
12. Andra periodiska rapporter
13. Utebliven effekt i kontrollerade kliniska prövningar
14. Sent inkommen information

15. Genomgång av signaler: nya, pågående eller avslutade
 16. Utvärdering av signaler och risker
 - 16.1 Sammanfattningar av säkerhetsproblemen
 - 16.2 Utvärdering av signaler
 - 16.3 Utvärdering av risker och ny information
 - 16.4 Riskkaraktisering
 - 16.5 De riskminimerande åtgärdernas effektivitet (i förekommande fall)
 17. Utvärdering av nyttan
 - 17.1 Viktig utgångsinformation om verkan och effektivitet
 - 17.2 Ny information om verkan och effektivitet
 - 17.3 Nyttokaraktisering
 18. Integrerad analys av nytta/riskförhållandet för godkända indikationer
 - 18.1 Nytt/risk-sammanhang – Medicinskt behov och viktiga alternativ
 - 18.2 Värdering av nytta/riskförhållandet
 19. Slutsatser och åtgärder
 20. Tillägg till de periodiska säkerhetsrapporterna
-

BILAGA III

Protokoll, sammanfattningar och slutrapporter avseende säkerhetsstudier efter det att produkten godkänts1. *Format för studieprotokoll*

1. Titel: informativ titel, innehållande en allmänt använd term, som beskriver studiedesign och berörd läkemedelssubstans eller terapeutisk klass samt en undertitel med versionsnummer och datum för den senaste versionen.
2. Innehavaren av godkännandet för försäljning.
3. Ansvariga parter, inklusive en förteckning över alla samarbetande kliniker och andra relevanta studiecentra.
4. Sammanfattning: separat sammandrag av studieprotokollet som innehåller följande avsnitt:
 - a) Titel och undertitlar med angivande av version och datum för protokollet samt huvudförfattarens namn och organisationstillhörighet.
 - b) Rational och bakgrund.
 - c) Forskningsfråga och syfte.
 - d) Studiedesign.
 - e) Population.
 - f) Variabler.
 - g) Datakällor.
 - h) Studiestorlek.
 - i) Dataanalys.
 - j) Milstolpar.
5. Ändringar och uppdateringar: väsentliga ändringar och uppdateringar av studieprotokollet efter att datainsamlingen har påbörjats, med angivande av skälet till ändringen eller uppdateringen, datum för ändringen och en hänvisning till den del av protokollet där ändringen har gjorts.
6. Milstolpar: tabell med beräknade datum för följande milstolpar:
 - a) Datainsamling påbörjas.
 - b) Datainsamling avslutas.
 - c) Resultatrapporter enligt artikel 107m.5 i direktiv 2001/83/EG.
 - d) Interimsrapporter om resultaten, om tillämpligt.
 - e) Slutrapport om studieresultaten.
7. Rational och bakgrund: beskrivning av de säkerhetsrisker, den säkerhetsprofil eller de riskhanteringsåtgärder som ledde till att studien var ett villkor för godkännande för försäljning.
8. Forskningsfråga och mål i enlighet med den nationella behöriga myndighetens beslut om krav på en studie.
9. Forskningsmetoder: beskrivning av forskningsmetoderna som innehåller följande:
 - a) Studiedesign.
 - b) Studieupplägg: studiepopulation med angivande av personer, plats, tidsperiod och urvalskriterier, inklusive skälen till inklusions- och exklusionskriterier. Om det görs ett urval från den undersökta befolkningsgruppen ska den undersökta befolkningsgruppen och urvalsmetoderna beskrivas. I de fall en studie till sin utformning utgör en systematisk genomgång eller är en metaanalys ska kriterierna för hur urvalet av studier skett och vilka villkor som gällt för att studier ska ha kunnat inkluderas anges och förklaras.
 - c) Variabler.

- d) Datakällor: strategier och datakällor för att fastställa exponering, resultat och övriga variabler som är relevanta för studiens syfte. Om man kommer att använda en befintlig datakälla i studien, t.ex. elektroniska patientjournaler, ska det lämnas information om validiteten för registreringen och kodningen av uppgifterna. Vid en systematisk genomgång eller metaanalys ska man beskriva sökstrategi och sökprocesser samt metoder för att bekräfta uppgifter från proverna.
 - e) Studiestorlek: planerad studiestorlek, önskad precision för studieestimatet och beräkning av minsta studiestorlek för att kunna påvisa en given risk med en fördefinierad noggrannhet.
 - f) Datahantering.
 - g) Dataanalys.
 - h) Kvalitetskontroll.
 - i) Forskningsmetodernas begränsningar.
10. Skydd av patienter: skyddsmekanismer för att uppfylla nationella krav och unionens krav för att säkerställa välbefinnande och rättigheter för deltagarna i de icke-interventionsstudier avseende säkerhet som genomförs efter det att läkemedlet godkänts.
11. Hantering och rapportering av incidenter/biverkningar och andra medicinskt viktiga händelser medan studien pågår.
12. Planer för att sprida och kommunicera studieresultaten.
13. Referenser.

2. Format för sammanfattning av slutrapporten

1. Titel och undertitlar med angivande av datum för sammanfattningen samt huvudförfattarens namn och organisationstillhörighet.
2. Nyckelord (högst fem nyckelord för studiens viktigaste karakteristika).
3. Rational och bakgrund.
4. Forskningsfråga och syfte.
5. Studiedesign.
6. Studieupplägg.
7. Försökspersoner och studiestorlek, inklusive försökspersoner som avbrutit studien.
8. Variabler och datakällor.
9. Resultat.
10. Diskussion (i förekommande fall även en utvärdering av den inverkan som studiens resultat har på nytta/risikförhållandet för produkten).
11. Innehavaren av godkännandet för försäljning.
12. De huvudansvariga provernas namn och organisationstillhörighet.

3. Format för slutrapport

1. Titel: titel, innehållande en allmänt använd term, som beskriver studiedesign; undertitlar med datum för slutrapport och huvudförfattarens namn och organisationstillhörighet.
2. Sammanfattning: separat sammandrag enligt avsnitt 2 i denna bilaga.
3. Innehavaren av godkännande för försäljning: namn och adress.
4. Prövare: namn, titel, befattning, adress och organisationstillhörighet för den huvudansvariga prövaren och medprövarna, och en förteckning över alla samarbetande huvudkliniker och andra relevanta studiecentra.
5. Milstolpar: datum för följande milstolpar:
 - a) Datainsamling påbörjas (planerade och faktiska datum).
 - b) Datainsamling avslutas (planerade och faktiska datum).
 - c) Resultatrapporter.

- d) Interimsrapporter om resultaten, om tillämpligt.
 - e) Slutrapport om resultaten (planerat och faktiskt datum)
 - f) Andra viktiga milstolpar när det gäller studien, t.ex. datum för registrering av studien i det elektroniska registret.
6. Rational och bakgrund: en beskrivning av de säkerhetsproblem som föranledde studien, och en kritisk granskning av relevanta publicerade och opublicerade data som beskriver relevant information och kunskapsluckor som studien är ämnad att komplettera.
7. Forskningsfråga och syfte.
8. Ändringar och uppdateringar av protokollet: förteckning över större ändringar och uppdateringar av det första protokollet efter att datainsamlingen påbörjades, med en motivering av varje ändring eller uppdatering.
9. Forskningsmetoder
- 9.1 Studiedesign: de viktigaste aspekterna avseende hur studien är designad med en motivering till val av nyckelfrågor och motivet till valet av dessa.
- 9.2 Studieupplägg: studieupplägg, platser och relevanta datum för studien, inklusive rekryteringsperioder, uppföljning och datainsamling. Vid en systematisk genomgång eller metaanalys, ange de studiekaraktistika som låg till grund för inkluderande av studien och skälen härtill.
- 9.3 Försökspersoner: undersökt befolkningsgrupp och urvalskriterierna för försökspersonerna. Källor och metoder för att välja ut deltagarna ska anges, i förekommande fall även metoder för att bestämma vilka försökspersoner som ska kvarstå i studien, liksom antalet försökspersoner som avbrutit studien och varför.
- 9.4 Variabler: alla resultat, exponeringar, prediktorer, potentiella co-variabler (s.k. *confounders* och effektmödfierande variabler), inklusive använda definitioner. Diagnostikriterier ska anges i tillämpliga fall.
- 9.5 Datakällor och mätning: för varje variabel av intresse, datakällor och uppgifter om bedömnings- och mätmetoder. Om man har använt en befintlig datakälla i studien, t.ex. elektroniska patientjournaler, ska det lämnas information om validiteten för registreringen och kodningen av uppgifterna. Vid en systematisk genomgång eller metaanalys, beskrivning av alla informationskällor, sökstrategi, metoder för att välja ut studierna, metoder för dataextrahering och processer för att få eller bekräfta uppgifter från proverna.
- 9.6 Metodfel (s.k. bias).
- 9.7 Studiestorlek: studiestorlek, en rationell för val av studiestorlek och i de fall en beräkning utförts, vilka antaganden som gjorts och vilken metod som använts.
- 9.8 Dataomvandling: omvandlingar, beräkningar eller behandling av data, med angivande av hur kvantitativa data hanterades i analysen och vilka grupperingar som valdes och varför.
- 9.9 Statistiska metoder: beskrivning av
- a) de viktigaste sammanfattande måtten
 - b) alla statistiska metoder som tillämpats i studien
 - c) metoder som använts för att undersöka undergrupper och interaktioner
 - d) hur man hanterat avsaknad av data
 - e) eventuella sensitivitetsanalyser
 - f) eventuella ändringar i den statistiska analysplan som beskrivs i studieprotokollet, med motivering till ändringarna.
- 9.10 Kvalitetskontroll: metoder för att säkerställa datakvalitet och dataintegritet.
10. Resultat: omfattar följande delavsnitt:
- 10.1 Deltagare: antalet försökspersoner i varje stadiesteg. Vid en systematisk genomgång eller metaanalys, antalet studier som undersökts, antalet som bedömts som aktuella att inkludera och antalet som inkluderades i genomgången, med angivande av skäl för uteslutning i respektive steg.
- 10.2 Beskrivande uppgifter: studiedeltagarnas karaktistika, information om exponering och potentiella co-variabler (s.k. *confounders* och effektmödfierande variabler) samt antal deltagare för vilka data saknas. Vid en systematisk genomgång eller metaanalys, karaktistika för varje studie som man har extraherat data från.

- 10.3 Resultat: antal försökspersoner inkluderade för var och en av de huvudsakliga resultatkategorierna.
 - 10.4 Huvudresultat: ojusterade skattningar och i tillämpliga fall skattningar som justerats för co-variabler (s.k. confounders och effektmodifierande variabler) och skattningarnas precision. Om det är relevant ska skattningar av relativ risk omvandlas till absolut risk för en relevant tidsperiod.
 - 10.5 Andra analyser.
 - 10.6 Incidenter och biverkningar.
 - 11. Diskussion
 - 11.1 Nyckelresultat: nyckelresultat med hänvisning till studiens syfte, tidigare forskning som stöder och motsäger resultaten i den avslutade säkerhetsstudien efter det att produkten godkänts och, om det är relevant, den inverkan som resultaten har på nytta/risikförhållandet för produkten.
 - 11.2 Begränsningar: studiens begränsningar med hänsyn till omständigheter som kan ha påverkat uppgifternas kvalitet eller integritet, begränsningar i studieupplägg och metoder för att komma till rätta med dem, källor till potentiella metodfel och bristande precision samt validering av händelserna. Både metodfelens riktning och storlek ska diskuteras.
 - 11.3 Tolkning: tolkning av resultat med hänsyn till syften, begränsningar, multiplicitet av analyser, resultat från liknande studier och andra relevanta belägg.
 - 11.4 Möjlighet till generalisering.
 - 12. Referenser
-