

DURCHFÜHRUNGSVERORDNUNG (EU) Nr. 520/2012 DER KOMMISSION**vom 19. Juni 2012****über die Durchführung der in der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates und der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vorgesehenen Pharmakovigilanz-Aktivitäten****(Text von Bedeutung für den EWR)**

DIE EUROPÄISCHE KOMMISSION —

gestützt auf den Vertrag über die Arbeitsweise der Europäischen Union,

gestützt auf die Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur ⁽¹⁾, insbesondere auf Artikel 87a,

gestützt auf die Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel ⁽²⁾, insbesondere auf Artikel 108,

in Erwägung nachstehender Gründe:

- (1) Mit der Verordnung (EU) Nr. 1235/2010 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2010 zur Änderung der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur hinsichtlich der Pharmakovigilanz von Humanarzneimitteln und der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 über Arzneimittel für neuartige Therapien ⁽³⁾ wurde die Überwachung der Sicherheit der in der Union in Verkehr gebrachten Arzneimittel gestärkt und rationalisiert. Ähnliche Vorschriften wurden mit der Richtlinie 2010/84/EU des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2010 zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel hinsichtlich der Pharmakovigilanz ⁽⁴⁾ in die Richtlinie 2001/83/EG eingefügt.
- (2) Die Pharmakovigilanz-Tätigkeiten beziehen sich auf das Sicherheitsmanagement eines Humanarzneimittels während seiner gesamten Lebensdauer.
- (3) Mit der Verordnung (EU) Nr. 1235/2010 und der Richtlinie 2010/84/EU wurde das Konzept der Pharmakovigilanz-Stammdokumentation eingeführt. Damit das vom Zulassungsinhaber verwendete Pharmakovigilanz-System korrekt wiedergegeben wird, sollte die Pharmakovigilanz-Stammdokumentation Schlüsselinformationen und

Dokumente enthalten, die sämtliche Aspekte der Pharmakovigilanz-Tätigkeiten abdecken, einschließlich Informationen über Aufgaben, die als Unteraufträge vergeben wurden. Sie sollte zur ordnungsgemäßen Planung und Durchführung von Audits durch den Zulassungsinhaber und die Aufsicht über die Pharmakovigilanz-Tätigkeiten durch die für die Pharmakovigilanz zuständige Person beitragen. Gleichzeitig sollte sie es den zuständigen Behörden ermöglichen, zu überprüfen, ob sämtliche Aspekte des Systems den Vorschriften entsprechen.

- (4) Die in der Pharmakovigilanz-Stammdokumentation enthaltenen Informationen sollten so aufbewahrt werden, dass sämtliche vorgenommenen Änderungen nachvollziehbar und die Daten zu Inspektionszwecken für die einzelstaatlichen zuständigen Behörden leicht zugänglich und verfügbar sind.
- (5) Qualitätssysteme sollten integrale Bestandteile des Pharmakovigilanz-Systems bilden. Die Mindestanforderungen an die Leistung der Pharmakovigilanz-Tätigkeiten sollten sicherstellen, dass Zulassungsinhaber, einzelstaatliche zuständige Behörden und die Europäische Arzneimittelagentur (im Folgenden „die Agentur“) ein angemessenes und wirksames Qualitätssystem errichten, das dafür sorgt, dass die Einhaltung der Vorschriften wirksam überwacht und sämtliche Maßnahmen ordnungsgemäß dokumentiert werden. Sie sollten außerdem sicherstellen, dass Zulassungsinhaber, die einzelstaatlichen zuständigen Behörden und die Agentur über ausreichendes, kompetentes, entsprechend qualifiziertes und geschultes Personal verfügen.
- (6) Der Einsatz eines wohldefinierten Qualitätssystems sollte sicherstellen, dass sämtliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten so durchgeführt werden, dass sie voraussichtlich zu den erwünschten Ergebnissen oder Qualitätszielen für die Erfüllung der Pharmakovigilanz-Aufgaben führen.
- (7) Im Rahmen ihres Qualitätssystems sollten die einzelstaatlichen zuständigen Behörden und die Agentur Anlaufstellen einrichten, um die Zusammenarbeit zwischen den einzelstaatlichen zuständigen Behörden, der Agentur, der Kommission, den Zulassungsinhabern und Personen zu erleichtern, die Informationen über Arzneimittelrisiken gemäß Artikel 101 Absatz 1 Unterabsatz 2 der Richtlinie 2001/83/EG melden.
- (8) Verwenden Zulassungsinhaber, einzelstaatliche zuständige Behörden und die Agentur Leistungsindikatoren, um die ordnungsgemäße Durchführung der Pharmakovigilanz-Tätigkeiten zu überwachen, sollten diese Indikatoren dokumentiert werden.

⁽¹⁾ ABl. L 136 vom 30.4.2004, S. 1.

⁽²⁾ ABl. L 311 vom 28.11.2001, S. 67.

⁽³⁾ ABl. L 348 vom 31.12.2010, S. 1.

⁽⁴⁾ ABl. L 348 vom 31.12.2010, S. 74.

- (9) Pharmakovigilanz-Aktivitäten beruhen in zunehmendem Maße auf der regelmäßigen Überwachung großer Datenbanken wie Eudravigilance. Zwar ist von der Datenbank Eudravigilance zu erwarten, dass sie eine der Hauptquellen für Pharmakovigilanz-Daten darstellt, doch sollten auch Pharmakovigilanz-Informationen aus anderen Quellen berücksichtigt werden.
- (10) Die Zulassungsinhaber, die einzelstaatlichen zuständigen Behörden und die Agentur sollten die Daten der Eudravigilance-Datenbank fortlaufend beobachten, um festzustellen, ob neue Risiken auftreten, ob sich die Risiken geändert haben und ob diese Risiken sich auf das Nutzen-Risiko-Profil des Arzneimittels auswirken. Sie sollten Signale anhand von Einzelfallberichten über die Unbedenklichkeit, aggregierten Daten aus aktiven Überwachungssystemen oder Studien, Literaturangaben oder sonstigen Datenquellen validieren und bestätigen. Daher sind gemeinsame Anforderungen an die Signalerkennung festzulegen und die jeweiligen Überwachungsaufgaben der Zulassungsinhaber, der einzelstaatlichen Behörden und der Agentur klarzustellen; außerdem ist zu klären, wie Signale gegebenenfalls validiert und bestätigt werden, und das Signalverarbeitungsverfahren genau anzugeben.
- (11) Grundsätzlich sollte die Signalerkennung nach einer anerkannten Methode erfolgen. Diese kann jedoch je nach Art des zu erfassenden Arzneimittels variieren.
- (12) Die Verwendung international anerkannter Terminologie, Formate und Standards sollte die Interoperabilität der Systeme bei der Durchführung der Pharmakovigilanz-Aktivitäten erleichtern und die Doppelerfassung von Informationen vermeiden. Auch sollte es einen leichteren Informationsaustausch zwischen den Regelungsbehörden auf internationaler Ebene ermöglichen.
- (13) Um die Meldung von Verdachtsfällen unerwünschter Arzneimittelwirkungen zu erleichtern, sollten der Zulassungsinhaber und die Mitgliedstaaten solche Wirkungen nur an die Eudravigilance-Datenbank melden. Die Eudravigilance-Datenbank sollte so ausgerüstet sein, dass sie Meldungen unerwünschter Arzneimittelwirkungen seitens der Zulassungsinhaber unverzüglich an diejenigen Mitgliedstaaten weiterleitet, auf deren Hoheitsgebiet die Wirkung aufgetreten ist. Daher ist es erforderlich, ein gemeinsames elektronisches Format für die Übermittlung von Meldungen über Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen von den Zulassungsinhabern und den Mitgliedstaaten an die Eudravigilance-Datenbank festzulegen.
- (14) Regelmäßige aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte sind ein wichtiges Instrument für die Überwachung der Entwicklung des Unbedenklichkeitsprofils eines Arzneimittels nach dessen Inverkehrbringen in der EU, einschließlich einer integrierten (Neu-)Bewertung des Nutzen-Risiko-Profiles. Um ihre Verarbeitung und Bewertung zu erleichtern, sollten gemeinsame Format- und Inhaltsanforderungen festgelegt werden.
- (15) Für alle neuen Zulassungsanträge sind Risikomanagementpläne vorzulegen. Sie enthalten eine ausführliche Beschreibung des Risikomanagementsystems, das der Zulassungsinhaber verwendet. Um die Erstellung der Risikomanagementpläne und deren Bewertung durch die zuständigen Behörden zu erleichtern, sollten einheitliche Format- und Inhaltsanforderungen festgelegt werden.
- (16) Haben die zuständigen Behörden Bedenken hinsichtlich der Sicherheit eines Arzneimittels, so sollten sie in der Lage sein, die Zulassungsinhaber dazu zu verpflichten, Unbedenklichkeitsstudien nach der Zulassung durchzuführen. Der Zulassungsinhaber sollte vor der Durchführung einer solchen Studie den Entwurf eines Protokolls vorlegen. Zudem sollte der Zulassungsinhaber im jeweiligen Stadium eine Zusammenfassung der Studie und einen Abschlussbericht vorlegen. Es sollte vorgesehen werden, dass Protokoll, Zusammenfassung und Abschlussbericht der Studie einem einheitlichen Format entsprechen, damit die Genehmigung und Aufsicht über diese Studien durch den Beratenden Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz oder durch die zuständige Behörde, sofern die Studie in nur einem Mitgliedstaat durchzuführen ist, der die Durchführung der Studie gemäß Artikel 22a der Richtlinie 2001/83/EG beantragt, erleichtert wird.
- (17) Diese Verordnung sollte unbeschadet der Richtlinie 95/46/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 24. Oktober 1995 zum Schutz natürlicher Personen bei der Verarbeitung personenbezogener Daten und zum freien Datenverkehr⁽¹⁾ und der Verordnung (EG) Nr. 45/2001 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 18. Dezember 2000 zum Schutz natürlicher Personen bei der Verarbeitung personenbezogener Daten durch die Organe und Einrichtungen der Gemeinschaft und zum freien Datenverkehr⁽²⁾ gelten. Das Grundrecht auf Schutz personenbezogener Daten sollte in allen Pharmakovigilanz-Studien voll und ganz gewährleistet sein. Der Schutz der öffentlichen Gesundheit stellt ein Ziel von bedeutendem öffentlichen Interesse dar; deshalb sollte die Verarbeitung personenbezogener Daten nur dann gerechtfertigt sein, wenn die Verarbeitung identifizierbarer personenbezogener Daten notwendig ist und die Beteiligten diese Notwendigkeit in jedem Stadium des Pharmakovigilanz-Prozesses bewerten. Die einzelstaatlichen zuständigen Behörden und Zulassungsinhaber nehmen erforderlichenfalls eine Pseudonymisierung vor, bei der sie identifizierbare personenbezogene Daten durch Pseudonyme ersetzen.
- (18) Die in dieser Verordnung vorgesehenen Maßnahmen entsprechen der Stellungnahme des Ständigen Ausschusses für Humanarzneimittel —

(¹) ABl. L 281 vom 23.11.1995, S. 31.

(²) ABl. L 8 vom 12.1.2001, S. 1.

HAT FOLGENDE VERORDNUNG ERLASSEN:

KAPITEL I

Pharmakovigilanzsystem-Stammdokumentation

Artikel 1

Struktur der Pharmakovigilanzsystem-Stammdokumentation

(1) Die Informationen der Pharmakovigilanzsystem-Stammdokumentation müssen korrekt und genau sein und das vorhandene Pharmakovigilanz-System widerspiegeln.

(2) Der Zulassungsinhaber kann gegebenenfalls getrennte Pharmakovigilanz-Systeme für verschiedene Arzneimittelkategorien verwenden. Jedes dieser Systeme ist in einer eigenen Pharmakovigilanzsystem-Stammdokumentation zu beschreiben.

Alle Arzneimittel, für die dem Zulassungsinhaber eine Zulassung gemäß der Richtlinie 2001/83/EG oder der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 erteilt wurde, werden von einer Pharmakovigilanzsystem-Stammdokumentation erfasst.

Artikel 2

Inhalt der Pharmakovigilanzsystem-Stammdokumentation

Die Pharmakovigilanzsystem-Stammdokumentation enthält mindestens alles Folgende:

(1) Folgende Informationen über die für die Pharmakovigilanz verantwortliche, entsprechend qualifizierte Person:

- a) Aufgabenbeschreibung zum Nachweis, dass die für die Pharmakovigilanz zuständige, entsprechend qualifizierte Person über hinreichende Befugnisse im Pharmakovigilanz-System verfügt, um die Erfüllung der Pharmakovigilanz-Aufgaben und -Zuständigkeiten zu fördern, aufrechtzuerhalten und zu verbessern;
- b) zusammenfassender Lebenslauf der für die Pharmakovigilanz zuständigen, entsprechend qualifizierten Person, einschließlich eines Nachweises der Eintragung in die Eudravigilance-Datenbank;
- c) Kontaktangaben der für die Pharmakovigilanz zuständigen, entsprechend qualifizierten Person;
- d) Angaben über die Vertretung bei Abwesenheit der für die Pharmakovigilanz zuständigen, entsprechend qualifizierten Person;
- e) Zuständigkeiten der Kontaktperson für Fragen der Pharmakovigilanz, sofern eine solche Person auf einzelstaatlicher Ebene gemäß Artikel 104 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG benannt wurde, einschließlich der Kontaktangaben.

(2) Beschreibung der Organisationsstruktur des Zulassungsinhabers, einschließlich einer Liste der Standorte, an denen die folgenden Pharmakovigilanz-Tätigkeiten stattfinden: die Erhebung und Bewertung von Unbedenklichkeitsberichten über Einzelfälle, die Falleintragung in die Unbedenklichkeitsdatenbank, die Erstellung regelmäßig aktualisierter Unbedenklichkeitsberichte, Signalerkennung und -analyse, Risiko-

managementplanung, Studienmanagement vor und nach der Zulassung und die Verwaltung von Sicherheitsänderungen an den Zulassungsbedingungen.

- (3) Beschreibung des Standorts, der Funktionalität und der operativen Verantwortung für Computersysteme und Datenbanken, die eingesetzt werden, um Unbedenklichkeitsinformationen zu erfassen, zusammenzustellen, aufzuzeichnen und zu melden, sowie eine Bewertung ihrer Zweckmäßigkeit.
- (4) Beschreibung der Verwaltung und Aufzeichnung des Verfahrens bei sämtlichen folgenden Pharmakovigilanz-Tätigkeiten:
 - a) fortlaufende Überwachung des Nutzen-Risiko-Profiles der Arzneimittel(s), des Ergebnisses dieser Überwachung und des Entscheidungsprozesses für geeignete Maßnahmen;
 - b) Betrieb der Risikomanagementsysteme und Überwachung des Ergebnisses der Maßnahmen zur Risikominimierung;
 - c) Erhebung, Bewertung und Erstellung von Unbedenklichkeitsberichten über Einzelfälle;
 - d) Erstellung und Vorlage regelmäßig aktualisierter Unbedenklichkeitsberichte;
 - e) Verfahren für die Übermittlung von Sicherheitsbedenken und Sicherheitsänderungen an der Zusammenfassung der Produktmerkmale und der Packungsbeilage für Beschäftigte des Gesundheitswesens und die breite Öffentlichkeit.
- (5) Beschreibung des Qualitätssystems für die Durchführung von Pharmakovigilanz-Tätigkeiten, einschließlich aller folgenden Angaben:
 - a) Beschreibung des Personalmanagements, gemäß Artikel 10 mit folgenden Angaben: Beschreibung der Organisationsstruktur zur Durchführung der Pharmakovigilanz-Tätigkeiten und Verweis darauf, wo sich die Aufzeichnungen über die Qualifikationen des Personals befinden; zusammenfassende Beschreibung des Schulungskonzepts, einschließlich eines Verweises darauf, wo sich die Schulungsdateien befinden, und Anweisungen für kritische Verfahren;
 - b) Beschreibung des in Artikel 12 genannten Systems zur Verwaltung der Aufzeichnungen, einschließlich des Aufbewahrungsorts der für Pharmakovigilanz-Tätigkeiten verwendeten Dokumente;
 - c) Beschreibung des Überwachungssystems für die Leistung des Pharmakovigilanz-Systems und die Einhaltung der Vorschriften des Artikels 11.
- (6) Gegebenenfalls Beschreibung der Tätigkeiten und/oder Dienstleistungen, die der Zulassungsinhaber gemäß Artikel 6 Absatz 1 als Unteraufträge vergibt.

Artikel 3

Inhalt des Anhangs zur Pharmakovigilanzsystem-Stammdokumentation

Die Pharmakovigilanzsystem-Stammdokumentation verfügt über einen Anhang mit folgenden Unterlagen:

- (1) Liste der Arzneimittel, die von der Pharmakovigilanzsystem-Stammdokumentation erfasst sind, einschließlich der Bezeichnung des Arzneimittels, des internationalen Freinamens (INN) der Wirkstoffe und der Mitgliedstaaten, in denen die Zulassung gültig ist;
- (2) Liste schriftlich festgelegter Strategien und Verfahren hinsichtlich der Einhaltung der Bestimmungen in Artikel 11 Absatz 1;
- (3) Liste der in Artikel 6 Absatz 2 genannten Unteraufträge;
- (4) Liste der Aufgaben, die von der für die Pharmakovigilanz entsprechend qualifizierten Person delegiert wurden;
- (5) Liste aller geplanten und durchgeführten Audits;
- (6) gegebenenfalls Liste der Leistungsindikatoren gemäß Artikel 9;
- (7) gegebenenfalls Liste der Pharmakovigilanzsystem-Stammdokumentationen desselben Zulassungsinhabers;
- (8) Logbuch mit den in Artikel 5 Absatz 4 genannten Informationen.

Artikel 4

Datenpflege

- (1) Der Zulassungsinhaber hält die Pharmakovigilanz-Stammdokumentation auf dem neuesten Stand und überarbeitet sie gegebenenfalls, um neuen Erkenntnissen, dem wissenschaftlichen und technischen Fortschritt und Änderungen der Richtlinie 2001/83/EC sowie der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 Rechnung zu tragen.
- (2) Die Pharmakovigilanzsystem-Stammdokumentation und ihr Anhang unterliegen einer Versionskontrolle und tragen das Datum, an dem sie zuletzt vom Zulassungsinhaber aktualisiert wurden.
- (3) Etwaige Abweichungen von den Pharmakovigilanz-Verfahren, deren Auswirkungen und entsprechende Maßnahmen werden in der Pharmakovigilanzsystem-Stammdokumentation bis zu ihrer Behebung dokumentiert.
- (4) Unbeschadet der Anforderungen gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln⁽¹⁾ meldet der Zulassungsinhaber der Agentur unverzüglich sämtliche Änderungen des Aufbewahrungsorts der Pharmakovigilanzsystem-Stammdokumentation oder Änderungen der

Kontaktangaben und des Namens der für die Pharmakovigilanz zuständigen, entsprechend qualifizierten Person. Die Agentur aktualisiert die in Artikel 24 Absatz 1 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 genannte Eudravigilance-Datenbank und gegebenenfalls das in Artikel 26 Absatz 1 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 genannte europäische Webportal für Arzneimittel entsprechend.

Artikel 5

Form der in der Pharmakovigilanzsystem-Stammdokumentation enthaltenen Unterlagen

- (1) Die Unterlagen in der Pharmakovigilanzsystem-Stammdokumentation müssen vollständig und lesbar sein. Gegebenenfalls können Informationen in Form von Schaubildern oder Flussdiagrammen dargestellt werden. Alle Unterlagen werden indexiert und archiviert, so dass sie über den gesamten Aufbewahrungszeitraum jederzeit fehlerfrei und rasch abgefragt werden können.
- (2) Die Einzelheiten und Unterlagen der Pharmakovigilanzsystem-Stammdokumentation können nach dem System, das ausführlich im Leitfaden über die gute Pharmakovigilanz-Praxis aufgeführt ist, in Modulen dargestellt werden.
- (3) Die Pharmakovigilanzsystem-Stammdokumentation kann elektronisch gespeichert werden, sofern die verwendeten Datenträger langfristig lesbar bleiben und ein übersichtlicher Ausdruck für Audits und Inspektionen zur Verfügung gestellt werden kann.
- (4) Der Zulassungsinhaber zeichnet in dem in Artikel 3 Absatz 8 genannten Logbuch sämtliche inhaltlichen Änderungen der Pharmakovigilanz-Stammdokumentation in den vergangenen fünf Jahren auf, mit Ausnahme der in Artikel 2 Absatz 1 Buchstaben b bis e und Artikel 3 genannten Informationen. Der Zulassungsinhaber nennt im Logbuch das Datum der Änderung, die für die Änderung zuständige Person und gegebenenfalls den Änderungsgrund.

Artikel 6

Vergabe von Unteraufträgen

- (1) Der Zulassungsinhaber kann bestimmte Tätigkeiten des Pharmakovigilanz-Systems an Dritte delegieren. Er behält dennoch die gesamte Verantwortung für die Vollständigkeit und Richtigkeit der Pharmakovigilanzsystem-Stammdokumentation.
- (2) Der Zulassungsinhaber erstellt eine Liste der an Dritte gemäß Absatz 1 vergebenen Unteraufträge mit genauer Angabe der betreffenden Produkte und Hoheitsgebiete.

Artikel 7

Abrufbarkeit und Zugänglichkeit der Pharmakovigilanzsystem-Stammdokumentation

- (1) Die Pharmakovigilanzsystem-Stammdokumentation wird entweder an dem Standort in der EU vorgehalten, an dem die

⁽¹⁾ ABl. L 334 vom 24.11.2008, S. 7.

hauptsächlich Pharmakovigilanz-Tätigkeiten des Zulassungsinhabers stattfinden, oder an dem Standort in der EU, an dem die für die Pharmakovigilanz zuständige, entsprechend qualifizierte Person tätig ist.

(2) Der Zulassungsinhaber stellt sicher, dass die für die Pharmakovigilanz zuständige, entsprechend qualifizierte Person ständig Zugriff auf die Pharmakovigilanzsystem-Stammdokumentation hat.

(3) Die Pharmakovigilanzsystem-Stammdokumentation ist an dem Ort, an dem sie vorgehalten wird, ständig und unverzüglich zur Inspektion verfügbar.

Wird die Pharmakovigilanzsystem-Stammdokumentation in elektronischer Form gemäß Artikel 5 Absatz 3 vorgehalten, reicht es für die Zwecke dieses Artikels aus, dass die Daten am Ort, an dem die Pharmakovigilanzsystem-Stammdokumentation elektronisch gespeichert ist, direkt zur Verfügung steht.

(4) Für die Zwecke des Artikels 23 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG kann die einzelstaatliche zuständige Behörde ihre Anfrage auf bestimmte Teile oder Module der Pharmakovigilanzsystem-Stammdokumentation beschränken, und der Zulassungsinhaber trägt die Kosten für die Vorlage einer Kopie der Pharmakovigilanzsystem-Stammdokumentation.

(5) Die einzelstaatliche zuständige Behörde und die Agentur können den Zulassungsinhaber auffordern, regelmäßig eine Kopie des in Artikel 3 Absatz 8 genannten Logbuchs vorzulegen.

KAPITEL II

Mindestanforderungen an die Qualitätssysteme für die Durchführung der Pharmakovigilanz-Tätigkeiten

Abschnitt 1

Allgemeine Bestimmungen

Artikel 8

Qualitätssystem

(1) Zulassungsinhaber, einzelstaatliche zuständige Behörden und die Agentur errichten und verwenden ein für die Durchführung der Pharmakovigilanz-Tätigkeiten geeignetes, wirksames Qualitätssystem.

(2) Das Qualitätssystem umfasst die Organisationsstruktur, Zuständigkeiten, Verfahren, Prozesse und Ressourcen, ein geeignetes Ressourcenmanagement, die Einhaltung der einschlägigen Vorschriften und die Verwaltung der Datenbestände.

(3) Das Qualitätssystem stützt sich auf sämtliche folgenden Tätigkeiten:

- a) Qualitätsplanung: Festlegung von Strukturen und Planung integrierter und einheitlicher Prozesse,
- b) Qualitätseinhaltung: Durchführung von Aufgaben und Zuständigkeiten gemäß den Qualitätsanforderungen,
- c) Qualitätssicherung und -kontrolle: Überwachung und Bewertung der Wirksamkeit der festgelegten Strukturen und Prozesse und der Wirksamkeit der Prozessdurchführung,

d) Qualitätsverbesserungen: Korrektur und Verbesserung der Strukturen und Prozesse.

(4) Alle für das Qualitätssystem festgelegten Elemente, Anforderungen und Vorschriften werden systematisch und ordnungsgemäß in Form schriftlicher Betriebs- und Verfahrensanweisungen wie Qualitätspläne, Qualitätshandbücher und Qualitätsberichte dokumentiert.

(5) Alle Personen, die an den von den einzelstaatlichen zuständigen Behörden und der Agentur für die Durchführung der Pharmakovigilanz-Tätigkeiten festgelegten Verfahren und Prozessen des Qualitätssystems beteiligt sind, tragen die Verantwortung dafür, dass diese Qualitätssysteme ordnungsgemäß funktionieren, und sorgen für ein systematisches Vorgehen zur Gewährleistung der Qualität und zu Einrichtung und Betrieb des Qualitätssystems.

Artikel 9

Leistungsindikatoren

(1) Der Zulassungsinhaber, die einzelstaatlichen zuständigen Behörden und die Agentur können Leistungsindikatoren verwenden, um die ordnungsgemäße Durchführung der Pharmakovigilanz-Tätigkeiten fortlaufend zu überwachen.

(2) Die Agentur kann auf der Grundlage einer Empfehlung des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz eine Liste von Leistungsindikatoren veröffentlichen.

Abschnitt 2

Mindestanforderungen an die Qualitätssysteme für die Durchführung von Pharmakovigilanz-Tätigkeiten durch Zulassungsinhaber

Artikel 10

Personalmanagement

(1) Der Zulassungsinhaber verfügt für die Durchführung der Pharmakovigilanz-Tätigkeiten über ausreichendes, entsprechend qualifiziertes und geschultes Personal.

Für die Zwecke des ersten Unterabsatzes stellt der Zulassungsinhaber sicher, dass die für die Pharmakovigilanz zuständige, entsprechend qualifizierte Person für die Durchführung der Pharmakovigilanz-Tätigkeiten ausreichende theoretische und praktische Kenntnisse erworben hat. Hat die qualifizierte Person keine ärztliche Grundausbildung im Sinne des Artikels 24 der Richtlinie 2005/36/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 7. September 2005 über die Anerkennung von Berufsqualifikationen⁽¹⁾ abgeschlossen, stellt der Zulassungsinhaber sicher, dass die für die Pharmakovigilanz zuständige, entsprechend qualifizierte Person von einer Person mit ärztlicher Grundausbildung unterstützt wird. Diese Unterstützung ist ordnungsgemäß zu dokumentieren.

(2) Die Aufgaben des Personals in leitender oder verantwortlicher Stellung, einschließlich der für Pharmakovigilanz zuständigen, entsprechend qualifizierten Person, werden in Tätigkeitsbeschreibungen festgelegt. Die hierarchischen Beziehungen werden in einem Organigramm festgelegt. Der Zulassungsinhaber

⁽¹⁾ ABl. L 255 vom 30.9.2005, S. 22.

stellt sicher, dass die für die Pharmakovigilanz zuständige, entsprechend qualifizierte Person über hinreichende Befugnisse verfügt, um die Leistung des Qualitätssystems und die Pharmakovigilanz-Tätigkeiten des Zulassungsinhabers zu beeinflussen.

(3) Das gesamte an der Durchführung der Pharmakovigilanz-Tätigkeiten beteiligte Personal erhält die seinen jeweiligen Aufgaben und Zuständigkeiten entsprechende Grundausbildung und Fortbildung. Der Zulassungsinhaber führt Fortbildungspläne und -aufzeichnungen zur Dokumentation, Aufrechterhaltung und Weiterentwicklung der Kompetenzen des Personals und stellt sie für Audits oder Inspektionen zur Verfügung.

(4) Der Zulassungsinhaber gibt geeignete Anweisungen für Verfahren in Notfällen, einschließlich der Aufrechterhaltung des Betriebs in Notfällen.

Artikel 11

Einhaltung der Vorschriften

(1) Das Qualitätssystem sieht spezifische Verfahren und Prozesse vor, die Folgendes sicherstellen:

- a) die fortlaufende Überwachung der Pharmakovigilanzdaten, die Prüfung der Optionen für Risikominimierung und -vermeidung und geeignete Maßnahmen seitens des Zulassungsinhabers;
- b) die wissenschaftliche Bewertung sämtlicher Informationen über Arzneimittelrisiken gemäß Artikel 101 Absatz 1 Unterabsatz 2 der Richtlinie 2001/83/EG durch den Zulassungsinhaber;
- c) die Übermittlung korrekter und überprüfbarer Daten über schwerwiegende und nicht schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen an die Eudravigilance-Datenbank innerhalb der in Artikel 107 Absatz 3 Unterabsätze 1 und 2 der Richtlinie 2001/83/EG genannten Fristen;
- d) die Qualität, Integrität und Vollständigkeit der übermittelten Informationen über Arzneimittelrisiken, einschließlich der Verfahren zur Vermeidung von Doppeleingaben und zur Validierung der Signale gemäß Artikel 21 Absatz 2;
- e) wirksame Kommunikation des Zulassungsinhabers mit den einzelstaatlichen zuständigen Behörden und der Agentur, einschließlich der Kommunikation über neue oder veränderte Risiken, die Pharmakovigilanzsystem-Stammdokumentation, Risikomanagementsysteme, Maßnahmen zur Risikominimierung, regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte, Abhilfe- und Vorsorgemaßnahmen sowie Studien nach der Zulassung;
- f) die Aktualisierung der Produktinformationen durch den Zulassungsinhaber anhand der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse, einschließlich der Bewertungen und Empfehlungen, die über das europäische Webportal für Arzneimittel veröffentlicht werden, wobei der Zulassungsinhaber das europäische Webportal für Arzneimittel fortlaufend auf veröffentlichte Informationen zu prüfen hat;

g) die angemessene Mitteilung einschlägiger Sicherheitsinformationen durch den Zulassungsinhaber an Beschäftigte des Gesundheitswesens und Patienten.

(2) Hat ein Zulassungsinhaber bestimmte Aufgaben seiner Pharmakovigilanz-Tätigkeiten als Unteraufträge vergeben, so behält er die Verantwortung dafür, dass auf diese Aufgaben ein wirksames Qualitätssystem angewendet wird.

Artikel 12

Datenmanagement und -aufbewahrung

(1) Die Zulassungsinhaber zeichnen sämtliche Pharmakovigilanz-Informationen auf und sorgen dafür, dass sie so behandelt und aufbewahrt werden, dass die korrekte Meldung, Auswertung und Überprüfung der Informationen möglich sind.

Die Zulassungsinhaber richten ein System zur Verwaltung der Aufzeichnungen sämtlicher für Pharmakovigilanz-Tätigkeiten verwendeter Dokumente ein, das sicherstellt, dass diese Dokumente abgerufen und die Maßnahmen zur Untersuchung von Sicherheitsbedenken, die zeitliche Abfolge dieser Untersuchungen und die Entscheidungen über Sicherheitsbedenken, einschließlich ihres Zeitpunkts und des Entscheidungsprozesses, zurückverfolgt werden können.

Die Zulassungsinhaber sorgen für Mechanismen zur Sicherstellung der Rückverfolgbarkeit und Weiterverfolgung von Meldungen unerwünschter Arzneimittelwirkungen.

(2) Zulassungsinhaber tragen dafür Sorge, dass die in Artikel 2 genannten Elemente noch mindestens fünf Jahre nach der formellen Einstellung des in der Pharmakovigilanzsystem-Stammdokumentation beschriebenen Systems durch den Zulassungsinhaber aufbewahrt werden.

Pharmakovigilanz-Daten und -Unterlagen für die einzelnen zugelassenen Arzneimittel werden so lange aufbewahrt, wie das Produkt zugelassen ist, sowie mindestens 10 Jahre nach Ablauf der Zulassung. Die Unterlagen müssen jedoch länger aufbewahrt werden, sofern die EU-Rechtsvorschriften oder einzelstaatliches Recht dies vorschreiben.

Artikel 13

Audit

(1) In regelmäßigen Abständen finden risikobasierte Audits des Qualitätssystems statt, um zu gewährleisten, dass das Qualitätssystem den in den Artikeln 8, 10, 11 und 12 festgelegten Anforderungen entspricht, und um seine Wirksamkeit festzustellen. Die genannten Audits werden von Personen durchgeführt, die nicht direkt an den zu prüfenden Sachverhalten oder Verfahren beteiligt oder dafür verantwortlich sind.

(2) Bei Bedarf werden Abhilfemaßnahmen, einschließlich eines Folgeaudits bei Mängeln, getroffen. Über die Ergebnisse jedes durchgeführten Audits und jedes Folgeaudits werden Berichte erstellt. Der Auditbericht wird dem für die geprüften Sachverhalte verantwortlichen leitenden Personal übersandt. Die Zeitpunkte und die Ergebnisse der Audits und der Folgeaudits sind gemäß Artikel 104 Absatz 2 Unterabsatz 2 der Richtlinie 2001/83/EG zu dokumentieren.

Abschnitt 3

Mindestanforderungen an die Qualitätssysteme für die Durchführung von Pharmakovigilanz-Tätigkeiten durch die einzelstaatlichen zuständigen Behörden und die Agentur

Artikel 14

Personalmanagement

(1) Die einzelstaatlichen zuständigen Behörden und die Agentur müssen für die Durchführung der Pharmakovigilanz-Tätigkeiten über ausreichendes, kompetentes und geschultes Personal verfügen.

Die Organisationsstrukturen und die Aufgabenverteilung müssen klar und, soweit notwendig, zugänglich sein. Es werden Anlaufstellen eingerichtet.

(2) Das gesamte an der Durchführung der Pharmakovigilanz-Tätigkeiten beteiligte Personal erhält die seinen jeweiligen Aufgaben und Zuständigkeiten entsprechende Grundausbildung und Fortbildung. Die einzelstaatlichen zuständigen Behörden und die Agentur führen Fortbildungspläne und -aufzeichnungen zur Dokumentation, Aufrechterhaltung und Weiterentwicklung der Kompetenzen des Personals und stellen sie für Audits zur Verfügung.

(3) Die einzelstaatlichen zuständigen Behörden und die Agentur geben ihrem Personal geeignete Anweisungen für Verfahren in Notfällen, einschließlich der Aufrechterhaltung des Betriebs in Notfällen.

Artikel 15

Einhaltung der Vorschriften

(1) Die einzelstaatlichen zuständigen Behörden und die Agentur legen spezifische Verfahren und Prozesse fest, um sämtliche folgenden Ziele zu erreichen:

- a) Sicherstellung der Qualitätsbewertung, einschließlich der Vollständigkeit der vorgelegten Pharmakovigilanz-Daten;
- b) Sicherstellung der Bewertung der Pharmakovigilanz-Daten und deren Verarbeitung innerhalb des Zeitrahmens gemäß der Richtlinie 2001/83/EG und der Verordnung (EG) Nr. 726/2004;
- c) Sicherstellung der Unabhängigkeit bei der Durchführung der Pharmakovigilanz-Tätigkeiten;
- d) Sicherstellung erfolgreicher Kommunikation zwischen den verschiedenen einzelstaatlichen zuständigen Behörden, zwischen diesen und der Agentur sowie mit den Patienten, Beschäftigten des Gesundheitswesens, Zulassungsinhabern und der breiten Öffentlichkeit;
- e) Gewährleistung, dass die einzelstaatlichen zuständigen Behörden und die Agentur einander und die Kommission über ihre Absicht informieren, Bekanntgaben über die Unbedenklichkeit eines in mehreren Mitgliedstaaten zugelassenen Arzneimittels oder eines darin enthaltenen Wirkstoffs gemäß Artikel 106a der Richtlinie 2001/83/EG zu machen;
- f) Inspektionen, einschließlich Inspektionen vor der Zulassung.

(2) Neben den in Absatz 1 genannten Verfahren führen die einzelstaatlichen zuständigen Behörden Verfahren für die Erhebung und Aufzeichnung sämtlicher Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen ein, die auf ihrem Hoheitsgebiet auftreten.

(3) Die Agentur führt zusätzliche Verfahren für die Beobachtung der medizinischen Fachliteratur gemäß Artikel 27 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 ein.

Artikel 16

Datenmanagement und -aufbewahrung

(1) Die einzelstaatlichen zuständigen Behörden und die Agentur zeichnen sämtliche Pharmakovigilanz-Informationen auf und stellen sicher, dass sie so behandelt und gespeichert werden, dass die korrekte Berichterstattung, Interpretation und Überprüfung der Informationen möglich sind.

Sie richten für sämtliche bei Pharmakovigilanz-Tätigkeiten verwendeten Dokumente ein System zur Verwaltung der Datenbestände ein, das die Abrufbarkeit dieser Dokumente ebenso wie die Rückverfolgbarkeit der getroffenen Maßnahmen zur Untersuchung von Sicherheitsbedenken, des Zeitrahmens für diese Ermittlungen und der Entscheidungen darüber, einschließlich ihres Zeitpunkts und des Entscheidungsfindungsverfahrens sicherstellt.

(2) Die einzelstaatlichen zuständigen Behörden und die Agentur sorgen dafür, dass wesentliche Unterlagen zur Beschreibung des Pharmakovigilanz-Systems noch mindestens fünf Jahre nach der formellen Einstellung des Systems aufbewahrt werden.

Pharmakovigilanz-Daten und -Unterlagen für die einzelnen zugelassenen Arzneimittel werden so lange aufbewahrt, wie das Produkt zugelassen ist, sowie mindestens 10 Jahre nach Ablauf der Zulassung. Die Unterlagen müssen jedoch länger aufbewahrt werden, sofern EU-Rechtsvorschriften oder einzelstaatliches Recht dies vorschreiben.

Artikel 17

Audit

(1) In regelmäßigen Abständen werden unter Verwendung einer gemeinsamen Methode risikobasierte Audits des Qualitätssystems durchgeführt, um sicherzustellen, dass das Qualitätssystem den Anforderungen der Artikel 8, 14, 15 und 16 entspricht, und um seine Wirksamkeit sicherzustellen.

(2) Bei Bedarf werden Abhilfemaßnahmen, einschließlich Folgeaudits bei Mängeln getroffen. Der Auditbericht wird an das für die geprüften Sachverhalte zuständige Management übersandt. Die Zeitpunkte und die Ergebnisse der Qualitätsaudits und der Folgeaudits werden dokumentiert.

KAPITEL III

Mindestanforderungen an die Überwachung der Daten in der Eudravigilance-Datenbank

Artikel 18

Allgemeine Anforderungen

(1) Die Agentur und die einzelstaatlichen zuständigen Behörden arbeiten bei der Überwachung der in der Eudravigilance-Datenbank gespeicherten Daten zusammen.

(2) Die Zulassungsinhaber überwachen die in der Eudravigilance-Datenbank gespeicherten Daten, soweit sie Zugang zu dieser Datenbank haben.

(3) Die Zulassungsinhaber, die einzelstaatlichen zuständigen Behörden und die Agentur sorgen für die fortlaufende Beobachtung der Eudravigilance-Datenbank mit einer dem ermittelten Risiko, den potenziellen Risiken und dem weiteren Informationsbedarf angemessenen Häufigkeit.

(4) Die zuständigen Behörden jedes Mitgliedstaats sind für die Überwachung der aus dem Hoheitsgebiet des jeweiligen Staates stammenden Daten verantwortlich.

Artikel 19

Ermittlung veränderter und neuer Risiken

(1) Die Ermittlung neuer oder veränderter Risiken beruht auf der Erkennung und Analyse der ein Arzneimittel oder einen Wirkstoff betreffenden Signale.

Für die Zwecke dieses Kapitels bezeichnet ein Signal Informationen aus einer oder mehreren Quellen, einschließlich Beobachtungen und Experimenten, die einen neuen möglichen Kausalzusammenhang oder einen neuen Aspekt eines bekannten Zusammenhangs zwischen einer Intervention und einem Ereignis oder einer Reihe von — erwünschten oder unerwünschten — Ereignissen nahelegen, die für hinreichend wahrscheinlich gehalten werden, um eine Überprüfung zu rechtfertigen.

Für die Zwecke der Überwachung der Daten in der Eudravigilance-Datenbank werden nur Signale berücksichtigt, die mit einer unerwünschten Reaktion zusammenhängen.

(2) Die Signalerkennung erfolgt in einem multidisziplinären Ansatz. Die Signalerkennung innerhalb der Eudravigilance-Datenbank wird gegebenenfalls durch eine statistische Analyse ergänzt. Nach Beratung mit dem Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz kann die Agentur eine Liste der medizinischen Ereignisse veröffentlichen, die für die Signalerkennung zu berücksichtigen sind.

Artikel 20

Methodik für die Bestimmung des Evidenzwerts eines Signals

(1) Die Zulassungsinhaber, die einzelstaatlichen zuständigen Behörden und die Agentur stellen den Evidenzwert eines Signals anhand einer anerkannten Methode fest, bei der die klinische Bedeutung, die quantitative Stärke des Zusammenhangs, die Kohärenz der Daten, das Expositions-Reaktions-Verhältnis, die biologische Plausibilität, experimentelle Ergebnisse, mögliche Analogien sowie Art und Qualität der Daten berücksichtigt werden.

(2) Bei der Priorisierung der Signale können verschiedene Arten von Faktoren berücksichtigt werden, insbesondere wenn der Zusammenhang oder das Arzneimittel neu sind: Faktoren in Bezug auf die Stärke des Zusammenhangs, Faktoren in Bezug auf die Schwere der betreffenden Reaktion und Faktoren in Bezug auf die Dokumentation der Meldungen an die Eudravigilance-Datenbank.

(3) Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz überprüft regelmäßig die zu verwendenden Methoden und veröffentlicht gegebenenfalls Empfehlungen.

Artikel 21

Signalmanagementverfahren

(1) Das Signalmanagementverfahren umfasst Signalerkennung, Signalvalidierung, Signalbestätigung, Signalanalysen und -priorisierung, Signalbewertung und Empfehlungen für Maßnahmen.

Für die Zwecke dieses Artikels bezeichnet „Signalvalidierung“ das Verfahren zur Bewertung der Daten, die das erkannte Signal stützen, um zu überprüfen, ob die verfügbare Dokumentation hinreichende Anhaltspunkte für das Vorliegen eines neuen möglichen Kausalzusammenhangs oder eines neuen Aspekts eines bekannten Zusammenhangs enthält und daher eine weitere Bewertung des Signals rechtfertigt.

(2) Erkennt ein Zulassungsinhaber ein neues Signal bei der Überwachung der Eudravigilance-Datenbank, validiert er es und informiert unverzüglich die Agentur und die einzelstaatlichen zuständigen Behörden.

(3) Wird es für nötig erachtet, ein validiertes Signal weiter zu analysieren, wird es schnellstmöglich und nicht später als 30 Tagen nach Eingang folgendermaßen bestätigt:

- a) Betrifft das Signal ein gemäß der Richtlinie 2001/83/EG zugelassenes Produkt, kann es durch die zuständige Behörde eines Mitgliedstaats, in dem das Arzneimittel vermarktet wird, oder jedes gemäß Artikel 22 Absatz 1 benannten verantwortlichen oder mitverantwortlichen Mitgliedstaats bestätigt werden.
- b) Betrifft das Signal gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 zugelassene Arzneimittel, wird das Signal von der Agentur in Zusammenarbeit mit den Mitgliedstaaten bestätigt.

Bei der Analyse des validierten Signals können die einzelstaatlichen zuständigen Behörden und die Agentur weitere über das Arzneimittel vorliegende Informationen berücksichtigen.

Wird die Validität des Signals nicht bestätigt, ist bei Folgemeldungen zum selben Arzneimittel nicht bestätigten Signalen zu diesem Arzneimittel besondere Aufmerksamkeit zu widmen.

(4) Unbeschadet der Absätze 2 und 3 validieren und bestätigen die einzelstaatlichen zuständigen Behörden und die Agentur jedes Signal, das sie während ihrer fortlaufenden Überwachung der Eudravigilance-Datenbank erkennen.

(5) Jedes bestätigte Signal wird in das von der Agentur verwaltete Verfolgungssystem eingegeben und dem Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz zur ersten Analyse und Priorisierung gemäß Artikel 107h Absatz 2 der Richtlinie 2001/83/EG und Artikel 28a Absatz 2 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 übermittelt.

(6) Die Agentur informiert unverzüglich den/die betreffenden Zulassungsinhaber über die Schlussfolgerungen des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich Pharmakovigilanz bezüglich der Bewertung etwaiger bestätigter Signale.

Artikel 22

Arbeitsteilung beim Signalmanagement

(1) Für Arzneimittel, die nach der Richtlinie 2001/83/EG in mehreren Mitgliedstaaten zugelassen sind, und für Wirkstoffe, die in mehreren Arzneimitteln enthalten sind, wobei mindestens eine Zulassung gemäß der Richtlinie 2001/83/EG erteilt wurde, können die Mitgliedstaaten mit der in Artikel 27 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen Koordinierungsgruppe vereinbaren, einen verantwortlichen Mitgliedstaat und gegebenenfalls einen weiteren, mitverantwortlichen, Mitgliedstaat zu benennen. Jede derartige Benennung wird mindestens alle vier Jahre überprüft.

Der verantwortliche Mitgliedstaat überwacht die Eudravigilance-Datenbank und validiert und bestätigt Signale gemäß Artikel 21 Absätze 3 und 4 im Namen der anderen Mitgliedstaaten. Der als mitverantwortlich benannte Mitgliedstaat unterstützt den verantwortlichen bei dieser Aufgabe.

(2) Bei der Benennung eines verantwortlichen und gegebenenfalls eines mitverantwortlichen Mitgliedstaats kann die Koordinierungsgruppe berücksichtigen, ob ein Mitgliedstaat gemäß Artikel 28 Absatz 1 der Richtlinie 2001/83/EG als Referenzmitgliedstaat oder als Berichtersteller für die Bewertung der regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichte gemäß Artikel 107e der genannten Richtlinie fungiert.

(3) Die Agentur veröffentlicht auf dem europäischen Webportal für Arzneimittel eine Liste der Wirkstoffe, die Gegenstand der Arbeitsteilung im Sinne dieses Artikels sind, und nennt die für die Überwachung dieser Wirkstoffe in der Eudravigilance-Datenbank verantwortlichen und mitverantwortlichen Mitgliedstaaten.

(4) Unbeschadet Absatz 1 bleiben alle Mitgliedstaaten für die Überwachung der Daten in der Eudravigilance-Datenbank gemäß Artikel 107h Absatz 1 Buchstabe c und Artikel 107h Absatz 3 der Richtlinie 2001/83/EG verantwortlich.

(5) Für gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 zugelassene Arzneimittel wird die Agentur bei der Überwachung der Daten in der Eudravigilance-Datenbank durch den vom Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz gemäß Artikel 62 Absatz 1 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 benannten Berichtersteller unterstützt.

Artikel 23

Unterstützung der Signalerkennung

Die Agentur unterstützt die Überwachung der Eudravigilance-Datenbank, indem sie den einzelstaatlichen zuständigen Behörden Zugang zu Folgendem gewährt:

a) Datenoutputs und statistische Berichte, die eine Übersicht über sämtliche unerwünschten Arzneimittelwirkungen ermöglichen, die der Eudravigilance-Datenbank in Bezug auf einen Wirkstoff oder ein Arzneimittel gemeldet wurden;

b) maßgeschneiderte Abfragen zur Unterstützung der Bewertung von Einzelfallberichten über die Unbedenklichkeit und Fallserien;

c) maßgeschneiderte Gruppierung und Schichtung von Daten zur Ermittlung von Patientengruppen mit einem höheren Risiko unerwünschter Arzneimittelwirkungen oder mit dem Risiko schwerwiegender unerwünschter Arzneimittelwirkungen;

d) statistische Signalerkennungsverfahren.

Die Agentur stellt außerdem eine geeignete Unterstützung für die Überwachung der Eudravigilance-Datenbank durch die Zulassungsinhaber sicher.

Artikel 24

Prüfprotokoll für die Signalerkennung

(1) Die einzelstaatlichen zuständigen Behörden und die Agentur führen ein Prüfprotokoll über die Signalerkennungstätigkeiten, die sie in der Eudravigilance-Datenbank durchführen, sowie über einschlägige Abfragen und deren Ergebnisse.

(2) Das Prüfprotokoll ermöglicht es, zurückzuverfolgen, wie Signale erkannt wurden und wie validierte und bestätigte Signale bewertet wurden.

KAPITEL IV

Terminologie, Formate und Normen

Artikel 25

Verwendung international vereinbarter Terminologie

(1) Für die Klassifizierung, Abfrage, Darstellung, Nutzen-Risiko-Bewertung und Beurteilung, den elektronischen Austausch und die Mitteilung von Pharmakovigilanz- und Arzneimittelinformationen verwenden die Mitgliedstaaten, Zulassungsinhaber und die Agentur folgende Terminologie:

a) das von der International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH — Internationale Konferenz zur Angleichung der technischen Anforderungen an die Zulassung von Humanarzneimitteln) entwickelte Medizinische Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA), multidisziplinäres Thema M1;

b) die von der europäischen Arzneibuch-Kommission veröffentlichte Liste der Standardbegriffe;

c) die Terminologie der Norm EN ISO 11615:2012 Medizinische Informatik — Identifikation von Arzneimitteln — „Datenelemente und -strukturen zur Identifikation von Arzneimitteln für den Austausch von behördlich genehmigten Arzneimittelinformationen“ (ISO/FDIS 11615:2012);

d) die Terminologie der Norm EN ISO 11616:2012 Medizinische Informatik — Identifikation von Arzneimitteln — „Datenelemente und -strukturen zur Identifikation und zum Austausch von pharmazeutischen Produktkennzeichen“ (ISO/FDIS 11616:2012);

- e) die Terminologie der Norm EN ISO 11238:2012 Medizinische Informatik — Identifikation von Arzneimitteln — „Datenelemente und -strukturen zur Identifikation und zum Austausch von Wirkstoffen“ (ISO/FDIS 11238:2012);
- f) die Terminologie der Norm EN ISO 11239:2012 Medizinische Informatik — Identifikation von Arzneimitteln — „Datenelemente und -strukturen zur Identifikation und zum Austausch von pharmazeutischen Darreichungsformen, pharmazeutischen Konventionseinheiten und Anwendungsarten“ (ISO/FDIS 11239:2012);
- g) die Terminologie der Norm EN ISO 11240:2012 Medizinische Informatik — Identifikation von Arzneimitteln — „Datenelemente und -strukturen zur Identifikation und zum Austausch von Maßeinheiten“ (ISO/FDIS 11240:2012).
- (2) Mitgliedstaaten, einzelstaatliche zuständige Behörden oder Zulassungsinhaber beantragen erforderlichenfalls die Hinzufügung eines neuen Begriffs zur in Absatz 1 genannten Terminologie bei der Internationalen Konferenz zur Angleichung der technischen Anforderungen an die Zulassung von Humanarzneimitteln, der Europäischen Arzneibuch-Kommission, dem Europäischen Normungsausschuss oder der Internationalen Normungsorganisation. In diesem Fall informieren sie die Agentur entsprechend.
- (3) Mitgliedstaaten, einzelstaatliche zuständige Behörden oder Zulassungsinhaber überwachen die Verwendung der in Absatz 1 genannten Terminologie entweder systematisch oder durch regelmäßige Stichprobenbewertungen.
- b) ICH E2B(R2) „Maintenance of the ICH guideline on clinical safety data management: data elements for transmission of Individual Case Safety Reports“;
- c) die Norm ICH M2 „Electronic Transmission of Individual Case Safety Reports Message Specification“.
- (2) Für die Zwecke des Absatzes 1 können nationale zuständige Behörden, Zulassungsinhaber und die Agentur auch folgende Formate und Normen verwenden:
- a) EN ISO 27953-2:2011 Medizinische Informatik, Unbedenklichkeitsberichte in der Pharmakovigilanz — Teil 2: ICSR-Anforderungen an die Berichterstattung über Humanarzneimittel (ISO 27953-2:2011);
- b) EN ISO 11615:2012 Medizinische Informatik — Identifikation von Arzneimitteln — „Datenelemente und -strukturen zur Identifikation von Arzneimitteln für den Austausch von behördlich genehmigten Arzneimittelinformationen“ (ISO/FDIS 11615:2012);
- c) EN ISO 11616:2012 Medizinische Informatik — Identifikation von Arzneimitteln — „Datenelemente und -strukturen zur Identifikation und zum Austausch von pharmazeutischen Produktkennzeichen“ (ISO/FDIS 11616:2012);
- d) EN ISO 11238:2012 Medizinische Informatik — Identifikation von Arzneimitteln — „Datenelemente und -strukturen zur Identifikation und zum Austausch von Wirkstoffen“ (ISO/FDIS 11238:2012);
- e) EN ISO 11239:2012 Medizinische Informatik — Identifikation von Arzneimitteln — „Datenelemente und -strukturen zur Identifikation und zum Austausch von pharmazeutischen Darreichungsformen, pharmazeutischen Konventionseinheiten und Anwendungsarten“ (ISO/FDIS 11239:2012);
- f) EN ISO 11240:2012 Medizinische Informatik — Identifikation von Arzneimitteln — „Datenelemente und -strukturen zur Identifikation und zum Austausch von Maßeinheiten“ (ISO/FDIS 11240:2012).

Artikel 26

Verwendung international anerkannter Formate und Normen

(1) Für die Klassifizierung, Abfrage, Darstellung, Nutzen-Risiko-Bewertung und Beurteilung, den elektronischen Austausch und die Mitteilung von Pharmakovigilanz- und Arzneimittelinformationen verwenden die Mitgliedstaaten, Zulassungsinhaber und die Agentur folgende international vereinbarte Formate und Normen:

- a) Extended Eudravigilance Medicinal Product Report Message (XEVPRM), d. h. das von der Agentur veröffentlichte Format für die elektronische Übermittlung von Informationen über sämtliche gemäß Artikel 57 Absatz 2 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 in der EU zugelassene Humanarzneimittel;

KAPITEL V

Übermittlung von Berichten über Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen

Artikel 27

Unbedenklichkeitsberichte über Einzelfälle

Unbedenklichkeitsberichte über Einzelfälle werden für die Meldung eines oder mehrerer Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen, die bei einem einzigen Patienten zu einem bestimmten Zeitpunkt auftreten, an die Eudravigilanz-Datenbank verwendet.

Artikel 28

Inhalt der Unbedenklichkeitsberichte über Einzelfälle

(1) Die Mitgliedstaaten und die Zulassungsinhaber sorgen dafür, dass sämtliche Unbedenklichkeitsberichte über Einzelfälle so vollständig wie möglich sind, und übermitteln der Eudravigilanz-Datenbank korrekte und zuverlässige Aktualisierungen dieser Berichte.

Bei Eilmeldungen enthält der Unbedenklichkeitsbericht über einen Einzelfall mindestens einen identifizierbaren Berichtersteller, einen identifizierbaren Patienten, einen Verdachtsfall einer unerwünschten Arzneimittelwirkung und das betreffende Arzneimittel.

(2) Die Mitgliedstaaten und die Zulassungsinhaber zeichnen die Einzelheiten auf, die für die Einholung weiterer Informationen über die Unbedenklichkeitsberichte über Einzelfälle notwendig sind. Die auf die Meldungen folgenden Maßnahmen sind ausreichend zu dokumentieren.

(3) Bei der Meldung von Verdachtsfällen unerwünschter Arzneimittelwirkungen legen die Mitgliedstaaten und die Zulassungsinhaber sämtliche vorhandenen Informationen über jeden Einzelfall vor, insbesondere folgende:

- a) administrative Informationen: Art der Meldung, Datum und eine weltweit einzigartige Fallkennziffer sowie eine einzigartige Absenderkennziffer und die Absenderart, das Datum des Ersteingangs der Meldung von der Quelle und das Datum des Eingangs der jüngsten Informationen, unter Angabe des Datums, sonstige Fallkennzeichen und deren Quellen sowie Verweise auf zusätzliche Unterlagen, die dem Absender des Unbedenklichkeitsberichts über einen Einzelfall gegebenenfalls vorliegen, und deren Quellen;
- b) bibliografische Angaben nach dem vom International Committee of Medical Journal Editors⁽¹⁾ für die weltweite Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen in der Literatur entwickelten Vancouver-Stil, einschließlich einer umfassenden englischen Zusammenfassung des Artikels;
- c) Art und Titel der Studie sowie Studiennummer des Sponsors bzw. Registriernummer der Studie bei Berichten über Studien, die nicht unter die Richtlinie 2001/20/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 4. April 2001 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln⁽²⁾ fallen;

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

⁽²⁾ ABl. L 121 vom 1.5.2001, S. 34.

- d) Informationen über die Primärquelle(n): Informationen zur Identifizierung des Berichterstatters, einschließlich des Wohnsitzmitgliedstaates und der beruflichen Qualifikationen;
- e) Informationen zur Identifizierung des Patienten (und des Elternteils im Falle einer Eltern-Kind-Meldung), einschließlich des Alters beim Auftreten der ersten Reaktion, der Altersgruppe, der Schwangerschaftsphase bei der ersten Beobachtung der Reaktion bzw. des Ereignisses beim Fötus, Gewicht, Größe, Geschlecht, Datum der letzten Menstruation und/oder Schwangerschaftsphase zum Zeitpunkt der Exposition;
- f) einschlägige Anamnese und Begleiterkrankungen;
- g) Bezeichnung des Arzneimittels gemäß Artikel 1 Absatz 20 der Richtlinie 2001/83/EG, das im Verdacht steht, mit dem Auftreten der unerwünschten Wirkung im Zusammenhang zu stehen, einschließlich in Wechselwirkung stehender Arzneimittel, oder, wenn die Bezeichnung nicht bekannt ist, sind die Wirkstoffe und sonstigen Merkmale anzugeben, die die Identifizierung der Arzneimittel ermöglichen, wie Name des Zulassungsinhabers, Zulassungsnummer, Land der Zulassung, Darreichungsform und Verabreichungsweg(e) (über die Eltern), therapeutische Indikation(en) für die Verwendung im betreffenden Fall, verabreichte Dosis, Verabreichungsbeginn und -ende, Maßnahmen in Bezug auf das Arzneimittel, Wirkung des Absetzens (Dechallenge) und der erneuten Anwendung (Rechallenge) des im Verdacht stehenden Arzneimittels;
- h) bei biologischen Arzneimitteln sind die Chargennummern anzugeben;
- i) gleichzeitig verabreichte Arzneimittel, die gemäß Buchstabe g ermittelt wurden und nicht im Verdacht stehen, mit dem Auftreten der unerwünschten Wirkung im Zusammenhang zu stehen, und gegebenenfalls frühere Arzneimitteltherapie des Patienten (und des Elternteils);
- j) Informationen über vermutete unerwünschte Arzneimittelwirkung(en): Beginn und Ende der vermuteten unerwünschten Arzneimittelwirkung(en) und/oder Dauer, Schweregrad, Ergebnis der unerwünschten Arzneimittelwirkung(en) zum Zeitpunkt der letzten Beobachtung, Zeitabstände zwischen der Verabreichung des im Verdacht stehenden Arzneimittels und dem Einsetzen der unerwünschten Reaktion, vom ursprünglichen Berichtersteller verwendeter Wortlaut zur Beschreibung der Reaktion(en) und Mitgliedstaat oder Drittland, in dem die vermutete unerwünschte Reaktion aufgetreten ist;
- k) Ergebnisse der einschlägigen Tests und Verfahren zur Untersuchung des Patienten;
- l) im Falle des Todes des Patienten: Todeszeitpunkt und angegebene Todesursache, einschließlich der bei der Autopsie festgestellten Todesursache;
- m) Fallbeschreibung mit möglichst allen relevanten Informationen über den Einzelfall, ausgenommen im Falle nicht schwerwiegender unerwünschter Arzneimittelwirkungen;
- n) Gründe für die Löschung oder Änderung eines Unbedenklichkeitsberichts über einen Einzelfall.

Für die Zwecke des Buchstabens b legt der Zulassungsinhaber, der den ursprünglichen Bericht übermittelt hat, auf Anfrage der Agentur unter Berücksichtigung der Urheberrechtsbeschränkungen eine Kopie und eine englische Übersetzung des einschlägigen Artikels vor.

Für die Zwecke des Buchstabens h besteht ein Weiterverfolgungsverfahren zur Einholung der Chargennummer, sofern diese im ursprünglichen Bericht nicht angegeben ist.

Für die Zwecke des Buchstabens m sind die Informationen in logischer Zeitfolge, in der Chronologie des Patientenerlebens, einschließlich des klinischen Verlaufs, der therapeutischen Maßnahmen, des Ergebnisses und eingeholter Folgeinformationen anzugeben; dabei sind auch alle relevanten Autopsie- oder Post-mortem-Befunde zusammenzufassen.

(4) Werden Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen in narrativen und Textbeschreibungen in einer anderen Amtssprache der EU als Englisch abgefasst, legt der Zulassungsinhaber den ursprünglichen Wortlaut und eine englische Zusammenfassung vor.

Die Mitgliedstaaten können Fallbeschreibungen in ihren Amtssprachen übermitteln. Zu diesen Meldungen sollten auf Anfrage der Agentur oder anderer Mitgliedstaaten Übersetzungen zur Bewertung möglicher Signale vorgelegt werden.

Die Meldung von Verdachtsfällen unerwünschter Arzneimittelwirkungen außerhalb der EU erfolgt in englischer Sprache.

Artikel 29

Format der elektronischen Übermittlung von Verdachtsfällen unerwünschter Arzneimittelwirkungen

Die Mitgliedstaaten und die Zulassungsinhaber verwenden die Formate gemäß Artikel 26 und die Terminologie gemäß Artikel 25 für die elektronische Übermittlung von Verdachtsfällen unerwünschter Arzneimittelwirkungen.

KAPITEL VI

Risikomanagementpläne

Artikel 30

Inhalt des Risikomanagementplans

(1) Die vom Zulassungsinhaber erstellten Risikomanagementpläne enthalten Folgendes:

- a) Kennzeichnung oder Charakterisierung des Unbedenklichkeitsprofils der betreffenden Arzneimittel;
- b) Angabe, wie das Unbedenklichkeitsprofil der betreffenden Arzneimittel weiter charakterisiert werden kann;
- c) Dokumentation der Maßnahmen zur Vorbeugung oder Minimierung der mit dem Arzneimittel einhergehenden Risiken, einschließlich der Bewertung der Wirksamkeit dieser Maßnahmen;
- d) Dokumentation der nach der Zulassung bestehenden Verpflichtungen, die als Zulassungsbedingung auferlegt wurden.

(2) Produkte, die den gleichen Wirkstoff enthalten und demselben Zulassungsinhaber gehören, sollten gegebenenfalls Gegenstand desselben Risikomanagementplans sein.

(3) Bezieht sich ein Risikomanagementplan auf nach der Zulassung durchzuführende Studien, ist anzugeben, ob diese Studien vom Zulassungsinhaber freiwillig eingeleitet, durchgeführt und finanziert werden, oder ob er dazu von den einzelstaatli-

chen zuständigen Behörden, der Agentur oder der Kommission verpflichtet wurde. Alle nach der Zulassung bestehenden Verpflichtungen sind zusammen mit einem Zeitplan in der Zusammenfassung des Risikomanagementplans aufzuführen.

Artikel 31

Zusammenfassung des Risikomanagementplans

(1) Die gemäß Artikel 106 Buchstabe c der Richtlinie 2001/83/EG und Artikel 26 Absatz 1 Buchstabe c der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 in der geänderten Fassung zu veröffentlichende Zusammenfassung des Risikomanagementplans enthält die wichtigsten Bestandteile des Risikomanagementplans unter besonderer Berücksichtigung der Maßnahmen zur Risikominimierung und, was die Sicherheitsvorschriften des betreffenden Arzneimittels angeht, wichtige Informationen über mögliche und erkannte Risiken ebenso wie über Informationslücken.

(2) Betrifft ein Risikomanagementplan mehr als ein Arzneimittel, so ist für jedes Arzneimittel eine eigene Zusammenfassung des Risikomanagementplans vorzulegen.

Artikel 32

Aktualisierung des Risikomanagementplans

(1) Aktualisiert ein Zulassungsinhaber einen Risikomanagementplan, so legt er den Risikomanagementplan den einzelstaatlichen zuständigen Behörden bzw. der Agentur vor. Nach Absprache mit den einzelstaatlichen zuständigen Behörden bzw. der Agentur braucht der Zulassungsinhaber nur die von der Aktualisierung betroffenen Module vorzulegen. Gegebenenfalls legt der Zulassungsinhaber den zuständigen Behörden oder der Agentur eine aktualisierte Zusammenfassung des Risikomanagementplans vor.

(2) Jede Neuvorlage des Risikomanagementplans hat eine eigene Versionsnummer und ist zu datieren.

Artikel 33

Format des Risikomanagementplans

Der Risikomanagementplan ist im Format gemäß Anhang I vorzulegen.

KAPITEL VII

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Artikel 34

Inhalt der regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichte

(1) Der regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsbericht stützt sich auf alle verfügbaren Daten, unter besonderer Berücksichtigung neuer Informationen, die seit dem letzten Datenstichtag des letzten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichts bekannt geworden sind.

(2) Der regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsbericht liefert eine genaue Schätzung der gegenüber dem Arzneimittel exponierten Population, einschließlich aller Daten über das Verkaufs- und das Verschreibungsvolumen. Diese Expositionsschätzung sollte mit einer qualitativen und quantitativen Analyse der tatsächlichen Verwendung einhergehen und mögliche Abweichungen von der angegebenen Verwendung auf der Grundlage aller dem Zulassungsinhaber vorliegenden Daten sowie der Ergebnisse von Beobachtungs- oder Arzneimittelverwendungsstudien berücksichtigen.

(3) Der regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsbericht enthält die Ergebnisse der Bewertungen der Wirksamkeit von Maßnahmen zur Risikominimierung, die für die Nutzen-Risiko-Bewertung relevant sind.

(4) Die Zulassungsinhaber brauchen im regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht routinemäßig keine detaillierten Einzelfälle, einschließlich narrativer Fallbeschreibungen, aufzulisten. Solche narrativen Fallbeschreibungen sind jedoch im betreffenden Abschnitt über die Risikobewertung des regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichts aufzuführen, sofern sie integraler Bestandteil der wissenschaftlichen Analyse eines Signals oder von Sicherheitsbedenken im einschlägigen Abschnitt über die Risikobewertung sind.

(5) Anhand der Bewertung der kumulativen Sicherheitsdaten und der Nutzen-Risiko-Analyse zieht der Zulassungsinhaber im regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht Schlussfolgerungen über die Notwendigkeit von Änderungen und/oder Maßnahmen, einschließlich etwaiger Auswirkungen auf die genehmigte Zusammenfassung der Produktmerkmale der Arzneimittel, für die der regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsbericht vorgelegt wird.

(6) Sofern in der Liste der EU-Referenzzeitpunkte und der Häufigkeit der Berichtsvorlage gemäß Artikel 107c der Richtlinie 2001/83/EG nichts anderes vorgesehen bzw. mit den einzelstaatlichen zuständigen Behörden oder der Agentur nicht anderes vereinbart ist, wird ein einziger regelmäßig aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht für alle Arzneimittel vorgelegt, die den gleichen Wirkstoff enthalten und für denselben Zulassungsinhaber zugelassen sind. Der regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsbericht umfasst alle Indikationen, Verabreichungswege, Dosierungsformen und -schemata, ungeachtet dessen, ob sie unter verschiedenen Bezeichnungen und in getrennten Verfahren zugelassen wurden. Gegebenenfalls werden Daten über bestimmte Indikationen, Verabreichungswege, Dosierungsformen und -schemata in einem eigenen Abschnitt im regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichts aufgeführt und etwaige Sicherheitsbedenken entsprechend angegeben.

(7) Ist der Wirkstoff, der Gegenstand des regelmäßigen aktualisierten Unbedenklichkeitsberichts ist, auch als Bestandteil einer fixen Arzneimittelkombination zugelassen, so legt der Zulassungsinhaber, sofern in der Liste der EU-Referenzzeitpunkte und der Häufigkeit der Berichtsvorlage gemäß Artikel 107c der Richtlinie 2001/83/EG nichts anderes vorgesehen ist, entweder einen getrennten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für die Kombinationen von Wirkstoffen vor, die für denselben Zulassungsinhaber zugelassen sind, mit Kreuzverweisen auf die regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichte für die einzelnen Wirkstoffe, oder er legt in einem der regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichte über einen einzigen Wirkstoff Kombinationsdaten vor.

Artikel 35

Format der regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichte

(1) Die elektronischen regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichte werden im Format gemäß Anhang II vorgelegt.

(2) Die Agentur kann Muster für die in Anhang II aufgeführten Module veröffentlichen.

KAPITEL VIII

Unbedenklichkeitsstudien nach der Zulassung

Artikel 36

Geltungsbereich

(1) Dieses Kapitel gilt für nicht interventionelle Unbedenklichkeitsstudien nach der Zulassung, die vom Zulassungsinhaber eingeleitet, durchgeführt oder finanziert werden, nachdem er dazu gemäß Artikel 21a und 22a der Richtlinie 2001/83/EG sowie Artikel 10 und 10a der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 von einer einzelstaatlichen zuständigen Behörde, der Agentur oder der Kommission verpflichtet wurde.

(2) Der Zulassungsinhaber legt das Studienprotokoll, die Zusammenfassung des abschließenden Studienberichts und den abschließenden Studienbericht gemäß den Artikeln 107n und 107p der Richtlinie 2001/83/EG in englischer Sprache vor; ausgenommen sind Studien, die nur in einem Mitgliedstaat durchzuführen sind, der diese Studien gemäß Artikel 22a der Richtlinie 2001/83/EG anfordert. Für diese letztgenannten Studien legt der Zulassungsinhaber eine englische Übersetzung des Titels und der Zusammenfassung des Studienprotokolls und der Zusammenfassung des Abschlussberichts über die Studie vor.

(3) Der Zulassungsinhaber stellt sicher, dass alle Informationen über die Studie so behandelt und gespeichert werden, dass sie korrekt gemeldet, interpretiert und überprüft werden können und gleichzeitig die Vertraulichkeit der Aufzeichnungen über die Probanden gewahrt bleibt. Der Zulassungsinhaber sorgt dafür, dass der Analysedatensatz und die statistischen Programme zur Generierung der im Abschlussbericht der Studie enthaltenen Daten elektronisch gespeichert werden und für Audits und Inspektionen zur Verfügung stehen.

(4) Die Agentur kann geeignete Muster für das Protokoll, die Zusammenfassung und den Abschlussbericht über die Studie veröffentlichen.

Artikel 37

Definitionen

Für die Zwecke dieses Kapitels gelten folgende Definitionen:

(1) „Beginn der Datenerhebung“ bezeichnet den Zeitpunkt, ab dem Informationen über den ersten Probanden erstmals im Datensatz der Studie aufgezeichnet werden, oder bei der Verwendung von Daten aus zweiter Hand, den Zeitpunkt, zu dem die Datenextraktion beginnt.

(2) „Ende der Datenerhebung“ bezeichnet den Zeitpunkt, zu dem der Analysedatensatz vollständig vorliegt.

Artikel 38

Format der Unbedenklichkeitsstudien nach der Zulassung

Die Protokolle, Zusammenfassungen und Abschlussberichte über nicht interventionelle Unbedenklichkeitsstudien nach der Zulassung werden im Format gemäß Anhang III vorgelegt.

KAPITEL IX

Abschlussbestimmungen

Artikel 39

Datenschutz

Diese Verordnung gilt unbeschadet der Pflichten der einzelstaatlichen zuständigen Behörden und der Zulassungsinhaber in Bezug auf die Verarbeitung personenbezogener Daten nach der Richtlinie 95/46/EG oder der Pflichten der Agentur in Bezug auf die Verarbeitung personenbezogener Daten nach der Verordnung (EG) Nr. 45/2001.

Artikel 40

Übergangsbestimmungen

(1) Die Verpflichtung der Zulassungsinhaber, der einzelstaatlichen zuständigen Behörden und der Agentur zur Verwendung

der Terminologie gemäß Artikel 25 Buchstaben c bis g gelten ab dem 1. Juli 2016.

(2) Artikel 26 Absatz 2 gilt ab dem 1. Juli 2016.

(3) Die Verpflichtung des Zulassungsinhabers, sich an das Format und den Inhalt gemäß Artikel 29 bis 38 zu halten, gilt ab dem 10. Januar 2013.

Artikel 41

Inkrafttreten und Gültigkeit

Diese Verordnung tritt am zwanzigsten Tag nach ihrer Veröffentlichung im *Amtsblatt der Europäischen Union* in Kraft.

Sie gilt ab dem 10. Juli 2012.

Diese Verordnung ist in allen ihren Teilen verbindlich und gilt unmittelbar in jedem Mitgliedstaat.

Brüssel, den 19. Juni 2012

Für die Kommission

Der Präsident

José Manuel BARROSO

ANHANG I

Risikomanagementpläne*Format der Risikomanagementpläne*

Der Risikomanagementplan besteht aus folgenden Modulen:

Teil I: Produktübersicht

Teil II: Sicherheitsvorschriften

Modul SI: Epidemiologie der Indikation(en) und Zielpopulation(en)

Modul SII: Nicht klinischer Teil der Sicherheitsvorschriften

Modul SIII: Exposition bei klinischer Prüfung

Modul SIV: Populationen außerhalb klinischer Prüfungen

Modul SV: Erkenntnisse nach der Zulassung

Modul SVI: Zusätzliche EU-Anforderungen an die Sicherheitsvorschriften

Modul SVII: Erkannte und mögliche Risiken

Modul SVIII: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken

Teil III: Pharmakovigilanz-Plan (einschließlich Unbedenklichkeitsstudien nach der Zulassung)

Teil IV: Pläne für Wirksamkeitsstudien nach der Zulassung

Teil V: Maßnahmen zur Risikominimierung (einschließlich der Bewertung ihrer Wirksamkeit)

Teil VI: Zusammenfassung des Risikomanagementplans

Teil VII: Anhänge

ANHANG II

Format der elektronischen regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichte

Der regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsbericht besteht aus folgenden Modulen:

Teil I: Titelseite mit Unterschrift

Teil II: Zusammenfassung

Teil III: Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung
2. Weltweiter Zulassungsstatus
3. Im Berichtsintervall aus Sicherheitsgründen getroffene Maßnahmen
4. Änderungen an den Referenzunbedenklichkeitsinformationen
5. Geschätzte Exposition und Verwendungsmuster
 - 5.1. Kumulative Probandenexposition in klinischen Prüfungen
 - 5.2. Kumulative und Intervallpatientenexposition aus Marketingerfahrung
6. Daten in zusammenfassenden Tabellen
 - 6.1. Referenzinformationen
 - 6.2. Kumulative zusammenfassende Tabellen schwerwiegender unerwünschter Ereignisse bei klinischen Prüfungen
 - 6.3. Kumulative und zusammenfassende Intervalltabellen aus Datenquellen nach dem Inverkehrbringen
7. Zusammenfassungen signifikanter Befunde in klinischen Prüfungen während des Berichtsintervalls
 - 7.1. Abgeschlossene klinische Prüfungen
 - 7.2. Laufende klinische Prüfungen
 - 7.3. Langzeitbeobachtung
 - 7.4. Sonstiger therapeutischer Nutzen des Arzneimittels
 - 7.5. Neue Unbedenklichkeitsdaten im Zusammenhang mit festgelegten Kombinationstherapien
8. Befunde aus nicht interventionellen Studien
9. Informationen aus anderen klinischen Prüfungen und sonstigen Quellen
10. Nicht klinische Daten
11. Literatur
12. Sonstige regelmäßige Berichte
13. Mangelnde Wirksamkeit in kontrollierten klinischen Prüfungen
14. Verspätet eingegangene Informationen

15. Übersicht über Signale: Neu, laufend oder abgeschlossen
 16. Signal- und Risikobewertung
 - 16.1. Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken
 - 16.2. Signalbewertung
 - 16.3. Bewertung von Risiken und neuen Informationen
 - 16.4. Risikomerkmale
 - 16.5. Gegebenenfalls Wirksamkeit der Risikominimierung
 17. Nutzenbewertung
 - 17.1. Wichtige Informationen über Baseline-Wirksamkeit und Effektivität
 - 17.2. Neue Erkenntnisse über Wirksamkeit und Effektivität
 - 17.3. Charakterisierung des Nutzens
 18. Integrierte Nutzen-Risiko-Analyse für zugelassene Indikationen
 - 18.1. Nutzen-Risiko-Kontext — Medizinische Notwendigkeit und wichtige Alternativen
 - 18.2. Bewertung der Nutzen-Risiko-Analyse
 19. Schlussfolgerungen und Maßnahmen
 20. Anhänge des regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichts
-

ANHANG III

Protokolle, Zusammenfassungen und Abschlussberichte über Unbedenklichkeitsstudien nach der Zulassung1. *Format des Studienprotokolls*

1. Titel: informativer Titel mit einem gebräuchlichen Begriff zur Angabe des Studiendesigns und des betreffenden Arzneimittels, Wirkstoffs oder der Arzneimittelklasse und ein Untertitel mit Kennziffer der Fassung und dem Datum der letzten Fassung
2. Zulassungsinhaber
3. Verantwortliche, einschließlich einer Liste aller mitwirkenden Einrichtungen und sonstiger relevanter Studienstandorte
4. Abstract: eigenständige Zusammenfassung des Studienprotokolls, einschließlich folgender Unterabschnitte:
 - a) Titel mit Untertiteln, einschließlich Fassung und Datum des Protokolls sowie Name und Zugehörigkeit des Hauptverfassers
 - b) Begründung und Hintergrund
 - c) Forschungsfragestellung und Ziele
 - d) Studiendesign
 - e) Population
 - f) Variablen
 - g) Datenquellen
 - h) Studienumfang
 - i) Datenanalyse
 - j) Etappenziele
5. Änderungen und Aktualisierungen: alle substanziellen Änderungen und Aktualisierungen des Studienprotokolls nach Beginn der Datenerhebung, einschließlich einer Begründung für die Änderung oder Aktualisierung, des Datums der Änderung und eines Verweises auf den Abschnitt des Protokolls, in dem die Änderung erfolgt ist.
6. Etappenziele: Tabelle mit geplanten Daten für die folgenden Etappenziele:
 - a) Beginn der Datenerhebung
 - b) Ende der Datenerhebung
 - c) Studienfortschrittsbericht(e) gemäß Artikel 107m Absatz 5 der Richtlinie 2001/83/EG
 - d) gegebenenfalls Zwischenbericht(e) über Studienergebnisse
 - e) Abschlussbericht mit den Studienergebnissen
7. Begründung und Hintergrund: Beschreibung der Sicherheitsrisiken, des Unbedenklichkeitsprofils oder der Risikomanagementmaßnahmen, die dazu geführt haben, dass die Verpflichtung zur Studie als Zulassungsbedingung auferlegt wurde.
8. Forschungsfragestellung und Ziele gemäß dem Beschluss der einzelstaatlichen zuständigen Behörde, die zu der Studie verpflichtet hat
9. Forschungsmethoden: Beschreibung der Forschungsmethoden, einschließlich:
 - a) Studiendesign
 - b) Setting: Probandenpopulation unter Angabe von Personen, Ort, Zeitraum und Auswahlkriterien, einschließlich der Begründung für etwaige Einschluss- und Ausschlusskriterien. Werden Stichproben von einer Quellpopulation erhoben, sollten eine Beschreibung der Quellpopulation und ausführliche Angaben über das Verfahren zur Erhebung der Stichproben vorgelegt werden. Ist das Studiendesign eine systematische Übersicht oder eine Metaanalyse, sollten die Auswahlkriterien für die Studie erläutert werden
 - c) Variablen

- d) Datenquellen: Strategien und Datenquellen für die Feststellung der Exposition, Ergebnisse und aller sonstigen für die Studienziele relevanten Variablen. Nutzt die Studie eine vorhandene Datenquelle, wie elektronische Patientenakten, sind etwaige Informationen über die Validität der Aufzeichnung und Kodierung der Daten anzugeben. Im Falle einer systematischen Übersicht oder Metaanalyse sind die Suchstrategie und -verfahren sowie alle Verfahren zur Bestätigung der Forscherdaten zu beschreiben.
 - e) Studienumfang: geplanter Studienumfang, angestrebte Präzision für Studienschätzungen und Berechnung des Studienumfangs, der mindestens ein im Voraus bestimmtes Risiko mit einer im Voraus bestimmten Aussagekraft nachweist.
 - f) Datenmanagement
 - g) Datenanalyse
 - h) Qualitätskontrolle
 - i) Grenzen der Forschungsmethoden
10. Schutz der menschlichen Probanden: Vorkehrungen zur Einhaltung der einzelstaatlichen Gesetze und der EU-Vorschriften für die Sicherstellung des Wohls und der Rechte der Patienten bei nicht interventionellen Unbedenklichkeitsstudien nach der Zulassung
 11. Management und Meldung unerwünschter Ereignisse bzw. unerwünschter Arzneimittelwirkungen und sonstiger medizinisch wichtiger Ereignisse während der Studiendurchführung
 12. Pläne für die Verbreitung und Bekanntgabe der Studienergebnisse
 13. Literaturangaben

2. Format der Zusammenfassung des Abschlussberichts über die Studie

1. Titel mit Untertiteln, einschließlich des Datums der Zusammenfassung sowie Name und Zugehörigkeit des Hauptverfassers
2. Schlagwörter (höchstens fünf Schlagwörter, die die Hauptmerkmale der Studie angeben)
3. Begründung und Hintergrund
4. Forschungsfragestellung und Ziele
5. Studiendesign
6. Setting
7. Probanden und Studienumfang, einschließlich Drop-Outs
8. Variablen und Datenquellen
9. Ergebnisse
10. Diskussion (gegebenenfalls einschließlich einer Bewertung der Auswirkungen der Studienergebnisse auf das Nutzen-Risiko-Profil des Produkts)
11. Zulassungsinhaber
12. Name und Zugehörigkeit des Hauptprüfers

3. Format des Abschlussberichts über die Studie

1. Titel: Titel mit einem gebräuchlichen Begriff zur Angabe des Studiendesigns, Untertitel mit Datum des Abschlussberichts sowie Name und Zugehörigkeit des Hauptverfassers
2. Abstract: eigenständige Zusammenfassung gemäß Abschnitt 2 dieses Anhangs
3. Zulassungsinhaber: Name und Anschrift des Zulassungsinhabers
4. Prüfer: Namen, Titel, akademische Grade, Anschriften und Zugehörigkeit des Hauptprüfers und aller Nebenprüfer sowie Liste aller mitwirkenden Primäreinrichtungen und sonstiger relevanter Studienstandorte
5. Etappenziele: Zeitpunkte für folgende Etappenziele:
 - a) Beginn der Datenerhebung (geplante und tatsächliche Zeitpunkte)
 - b) Ende der Datenerhebung (geplante und tatsächliche Zeitpunkte)
 - c) Studienfortschrittsbericht(e)

- d) gegebenenfalls Zwischenbericht(e) über die Studienergebnisse
 - e) Abschlussbericht über die Studienergebnisse (geplante und tatsächliche Zeitpunkte)
 - f) Sonstige wichtige Etappenziele für die Studie, einschließlich Datum der Registrierung der Studie im elektronischen Studienregister
6. Begründung und Hintergrund: Beschreibung der Sicherheitsbedenken, die zur Einleitung der Studie geführt haben, und kritische Prüfung einschlägiger veröffentlichter und unveröffentlichter Daten zur Bewertung zweckdienlicher Informationen und Informationslücken, die die Studie schließen soll
 7. Forschungsfragestellung und Ziele
 8. Änderungen und Aktualisierungen des Protokolls: Liste etwaiger substanzieller Änderungen und Aktualisierungen des ursprünglichen Studienprotokolls nach Beginn der Datenerhebung, einschließlich einer Begründung jeder Änderung oder Aktualisierung
 9. Forschungsmethoden
 - 9.1. Studiendesign: wichtigste Elemente des Studiendesigns und Begründung ihrer Auswahl
 - 9.2. Setting: Setting, Orte und relevante Daten für die Studie, einschließlich Rekrutierungszeiträume, Folgemaßnahmen und Datenerhebung; im Falle einer systematischen Übersicht oder Metaanalyse sind Studienmerkmale, die als Auswahlkriterien verwendet werden, mit Begründung anzugeben.
 - 9.3. Probanden: Quellpopulation und Auswahlkriterien für Probanden. Quellen und Verfahren der Teilnehmersauswahl sind anzugeben, gegebenenfalls einschließlich der Verfahren zur Fallermittlung sowie Anzahl und Gründe für Drop-Outs
 - 9.4. Variablen: alle Ergebnisse, Expositionen, Wirkungsvariablen, mögliche Störgrößen und Wirkungsmodifikatoren, einschließlich konkreter Definitionen. Gegebenenfalls sind Diagnosekriterien anzugeben.
 - 9.5. Datenquellen und Messung: Datenquellen und Einzelheiten der Bewertungs- und Messverfahren für jede bedeutsame Variable. Wird für die Studie eine vorhandene Datenquelle verwendet, wie elektronische Patientenakten, sollten alle Informationen über die Validität der Aufzeichnung und die Kodierung der Daten gemeldet werden. Im Falle einer systematischen Übersicht oder Metaanalyse ist eine Beschreibung aller Informationsquellen, der Suchstrategie, der Verfahren zur Studiensauswahl, Verfahren zum Datenauszug und Verfahren zur Einholung oder Bestätigung der Forscherdaten anzugeben.
 - 9.6. Bias
 - 9.7. Studienumfang: Studienumfang, Begründung für die Studienumfangberechnung und Verfahren zur Erzielung des geplanten Studienumfangs
 - 9.8. Datentransformation: Datentransformationen, -berechnungen oder -operationen mit der Angabe, wie quantitative Daten in den Analysen behandelt wurden, welche Gruppierungen gewählt wurden und warum
 - 9.9. Statistische Verfahren: folgende Beschreibungen
 - a) Hauptzusammenfassungsmaßnahmen
 - b) Alle auf die Studie angewendeten statistischen Verfahren
 - c) Alle Verfahren zur Untersuchung von Untergruppen und Wechselwirkungen
 - d) Behandlung von Datenlücken
 - e) Gegebenenfalls Sensitivitätsanalysen
 - f) Gegebenenfalls Änderungen am Plan der Datenanalyse im Studienprotokoll mit Begründung der Änderung
 - 9.10. Qualitätskontrolle: Mechanismen zur Sicherstellung von Datenqualität und -vollständigkeit
 10. Ergebnisse: Gliederung in folgende Unterabschnitte:
 - 10.1. Teilnehmer: Anzahl der Probanden in jedem Stadium der Studie. Im Falle einer systematischen Übersicht oder Metaanalyse ist die Anzahl der geprüften Studien, die daraufhin bewertet wurden, ob sie in Frage kommen, und in die Übersicht aufgenommen wurden, mit Angabe der Ausschlusskriterien in jedem Stadium anzugeben.
 - 10.2. Deskriptive Daten: Merkmale der Studienteilnehmer, Informationen über Expositionen, mögliche Störgrößen und Anzahl der Teilnehmer, für die Daten fehlen; im Falle einer systematischen Übersicht oder Metaanalyse sind die Merkmale jeder einzelnen Studie, aus der Daten extrahiert wurden, anzugeben.

- 10.3. Ergebnisdaten: Anzahl der Probanden in allen Kategorien der Hauptergebnisse
 - 10.4. Hauptergebnisse: unbereinigte Schätzungen und gegebenenfalls um Störgrößen bereinigte Schätzungen und deren Genauigkeit; gegebenenfalls sind Schätzungen relativer Risiken in absolute Risiken für einen bedeutsamen Zeitraum zu übertragen.
 - 10.5. Sonstige Analysen
 - 10.6. Unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Arzneimittelwirkungen
 11. Diskussion
 - 11.1. Wichtigste Ergebnisse: wichtigste Ergebnisse in Bezug auf die Studienziele, frühere Forschung zur Stützung und im Widerspruch zu den Befunden abgeschlossener Unbedenklichkeitsstudien nach der Zulassung und gegebenenfalls Auswirkungen der Ergebnisse auf das Nutzen-Risiko-Profil des Produkts.
 - 11.2. Grenzen: Grenzen der Studie unter Berücksichtigung der Umstände, die möglicherweise die Qualität oder die Vollständigkeit der Daten beeinträchtigt haben, Grenzen des Studienansatzes und der zu deren Überwindung verwendeten Verfahren, Quellen möglicher Verzerrungen und Ungenauigkeit sowie Validierung der Ereignisse. Sowohl die Richtung als die Größenordnung möglicher Verzerrungen sind zu diskutieren.
 - 11.3. Interpretation: Interpretation der Ergebnisse im Hinblick auf die Ziele, Grenzen, Mehrfachanalysen, Ergebnisse aus ähnlichen Studien und sonstige relevante Evidenz
 - 11.4. Verallgemeinerbarkeit
 12. Literaturangaben
-