

ROZPORZĄDZENIE WYKONAWCZE KOMISJI (UE) NR 520/2012

z dnia 19 czerwca 2012 r.

w sprawie działań związanych z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii, o których mowa w rozporządzeniu (WE) nr 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady i w dyrektywie 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady

(Tekst mający znaczenie dla EOG)

KOMISJA EUROPEJSKA,

uwzględniając Traktat o funkcjonowaniu Unii Europejskiej,

uwzględniając rozporządzenie (WE) nr 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 31 marca 2004 r. ustanawiające wspólnotowe procedury wydawania pozwoleń dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi i do celów weterynaryjnych i nadzoru nad nimi oraz ustanawiające Europejską Agencję Leków⁽¹⁾, w szczególności jego art. 87a,uwzględniając dyrektywę 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi⁽²⁾, w szczególności jej art. 108,

a także mając na uwadze, co następuje:

- (1) Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) nr 1235/2010 z dnia 15 grudnia 2010 r. zmieniające – w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w odniesieniu do produktów leczniczych stosowanych u ludzi – rozporządzenie (WE) nr 726/2004 ustanawiające wspólnotowe procedury wydawania pozwoleń dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi i do celów weterynaryjnych i nadzoru nad nimi oraz ustanawiające Europejską Agencję Leków i rozporządzenie (WE) nr 1394/2007 w sprawie produktów leczniczych terapii zaawansowanej⁽³⁾ zaostryżyły i zrationalizowały proces monitorowania bezpieczeństwa produktów leczniczych, które zostały wprowadzone do obrotu w Unii. Podobne przepisy wprowadzone zostały do dyrektywy 2001/83/WE dyrektywą Parlamentu Europejskiego i Rady 2010/84/UE z dnia 15 grudnia 2010 r. zmieniającą – w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii – dyrektywę 2001/83/WE w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi⁽⁴⁾.
- (2) Działania nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii obejmują zarządzanie w odniesieniu do bezpieczeństwa całym cyklem życia produktów leczniczych stosowanych u ludzi.
- (3) Rozporządzenie (UE) nr 1235/2010 i dyrektywa 2010/84/UE wprowadziły pojęcie pełnego opisu systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii. W celu właściwego odzwierciedlenia systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii stosowanego przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu pełny opis systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii powinien zawierać kluczowe informacje

i dokumenty dotyczące wszystkich aspektów związanych z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii, w tym informacje na temat zadań delegowanych. Opis ten ułatwia odpowiednie planowanie i prowadzenie kontroli przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu oraz nadzór nad działaniami związanymi z bezpieczeństwem farmakoterapii przez wykwalifikowaną osobę odpowiedzialną za nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii. Jednocześnie powinien umożliwiać właściwym organom zweryfikowanie zgodności w zakresie wszystkich aspektów systemu.

- (4) Informacje ujęte w pełnym opisie systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii powinno się zachowywać w celu odzwierciedlenia dokonanych zmian i zapewnienia łatwego dostępu oraz dostępności dla właściwych organów na potrzeby kontroli.
- (5) Powyższe systemy jakości stanowią integralną część systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii. Minimalne wymogi w zakresie systemów jakości działań związanych z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii powinny zapewnić ustanowienie przez posiadaczy pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, właściwe organy krajowe oraz Europejską Agencję Leków (zwaną dalej „Agencją”) odpowiedniego i skutecznego systemu jakości, który zagwarantuje skuteczne monitorowanie zgodności i dokładną oraz prawidłową dokumentację wszystkich podjętych środków. Powinny one również zagwarantować, że posiadacze pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, właściwe organy krajowe oraz Agencja dysponują wystarczającą liczbą kompetentnego, odpowiednio wykwalifikowanego i przeszkolonego personelu.
- (6) Przestrzeganie jasno określonego systemu jakości powinno zapewnić prowadzenie wszystkich zadań związanych z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii w taki sposób, aby dostarczać, z oszacowanym prawdopodobieństwem, wyniki istotne dla celów nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.
- (7) W ramach krajowego systemu jakości właściwe organy krajowe oraz Agencja ustanawiają punkty kontaktowe w celu ułatwienia współpracy między właściwymi organami krajowymi, Agencją, Komisją, posiadaczami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i osobami zgłaszającymi informacje na temat zagrożeń związanych z produktami leczniczymi zgodnie z art. 101 ust. 1 akapit drugi dyrektywy 2001/83/WE.
- (8) Jeśli posiadacze pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, właściwe organy krajowe oraz Agencja wykorzystują wskaźniki skuteczności na potrzeby ciągłego monitorowania sprawnego działania nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, wskaźniki te należy udokumentować.

⁽¹⁾ Dz.U. L 136 z 30.4.2004, s. 1.⁽²⁾ Dz.U. L 311 z 28.11.2001, s. 67.⁽³⁾ Dz.U. L 348 z 31.12.2010, s. 1.⁽⁴⁾ Dz.U. L 348 z 31.12.2010, s. 74.

- (9) Działania nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w coraz większym stopniu polegają na okresowym monitorowaniu dużych baz danych, takich jak baza danych Eudravigilance. Mimo że baza danych Eudravigilance uważana jest za główne źródło informacji dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, należy również wziąć pod uwagę informacje dotyczące nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii pochodzące z innych źródeł.
- (10) Posiadacze pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, właściwe organy krajowe oraz Agencja powinny stale monitorować dane zawarte w bazie danych Eudravigilance w celu określenia, czy występują nowe lub zmienione rodzaje ryzyka oraz czy rodzaje te mają wpływ na stosunek korzyści do ryzyka danego produktu leczniczego. W stosownych przypadkach powinni oni sprawdzać i potwierdzać sygnały w oparciu o analizę zgłoszeń pojedynczych przypadków niepożądanych działań leku, analizę zbiorczych danych pochodzących z systemów aktywnego nadzoru lub z badań, informacji pochodzących z piśmiennictwa fachowego lub innych źródeł danych. Konieczne jest zatem określenie wspólnych wymogów wykrywania sygnału, w celu określenia odnośnych zadań monitorowania posiadaczy pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, właściwych organów krajowych oraz Agencji, w celu wyjaśnienia sposobu weryfikacji i potwierdzania sygnałów w stosowanych przypadkach oraz określenia procesu zarządzania sygnałem.
- (11) Wykrywanie sygnału powinno, co do zasady, opierać się na uznanej metodologii. Metodologia może jednak różnić się w zależności od rodzaju produktu leczniczego, którego dotyczy.
- (12) Stosowanie ustalonej na poziomie międzynarodowym terminologii, formatów i norm powinno ułatwić interoperacyjność systemów stosowanych do działań związanych z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii oraz pozwolić na uniknięcie powielania kodowania działań dotyczących tych samych informacji. Powinno również umożliwić łatwiejszą wymianę informacji między organami regulacyjnymi na szczeblu międzynarodowym.
- (13) W celu uproszczenia zgłaszania podejrzewanych działań niepożądanych posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu oraz państwa członkowskie powinny zgłaszać je tylko do bazy danych Eudravigilance. Bazę danych Eudravigilance należy wyposażyć tak, by mogła natychmiast przekazywać zgłoszenia na temat podejrzewanych działań niepożądanych, otrzymane od posiadaczy pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, do państw członkowskich, na których terytorium wykryto takie działania. Konieczne jest zatem ustanowienie wspólnych formatów elektronicznych do przekazywania sprawozdań o podejrzewanych działaniach niepożądanych przez posiadaczy pozwoleń na dopuszczenie do obrotu i państwa członkowskie do bazy danych Eudravigilance.
- (14) Okresowe raporty o bezpieczeństwie stanowią ważny instrument monitorowania zmian w profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego po wprowadzeniu go do obrotu w Unii, w tym zintegrowanej (ponownej) oceny stosunku korzyści do ryzyka. W celu ułatwienia ich przetwarzania i oceny należy ustanowić wspólne wymogi dotyczące ich formatu i zawartości.
- (15) Plany zarządzania ryzykiem są wymagane w przypadku wszystkich nowych wniosków o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu. Zawierają one szczegółowy opis systemu zarządzania ryzykiem wprowadzony przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. W celu ułatwienia opracowywania planów zarządzania ryzykiem i ich oceny przez właściwe organy należy ustanowić wspólny format i zawartość tych dokumentów.
- (16) W przypadku gdy właściwe organy nie mają pewności, czy dany produkt leczniczy jest bezpieczny, powinny dysponować możliwością nałożenia na posiadaczy pozwoleń na dopuszczenie do obrotu obowiązku przeprowadzenia badań bezpieczeństwa po wydaniu pozwolenia. Przed przeprowadzeniem badań posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powinien przedłożyć projekt protokołu badania. Ponadto na odpowiednim etapie posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powinien przedstawić streszczenie wyników badania i raport końcowy z badania. Należy zapewnić opracowywanie protokołu, streszczenia wyników badania, a także raportu końcowego według wspólnego wzorca w celu ułatwienia zatwierdzania i nadzoru tych badań przez Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii lub właściwe organy w przypadku badań, które zostały przeprowadzone tylko w jednym państwie członkowskim, które wystąpiło z wnioskiem o przeprowadzenie badania zgodnie z art.22a dyrektywy 2001/83/WE.
- (17) Niniejsze rozporządzenie stosuje się bez uszczerbku dla dyrektywy 95/46/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 24 października 1995 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w zakresie przetwarzania danych osobowych i swobodnego przepływu tych danych⁽¹⁾ i rozporządzenia (WE) nr 45/2001 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 18 grudnia 2000 r. o ochronie osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych przez instytucje i organy wspólnotowe i o swobodnym przepływie takich danych⁽²⁾. Podstawowe prawo do ochrony danych osobowych powinno być w pełni i skutecznie zagwarantowane we wszystkich działaniach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii. Ochrona zdrowia publicznego leży w istotnym interesie publicznym i dlatego też przetwarzanie danych osobowych można uzasadnić, jeżeli możliwe do zidentyfikowania dane personalne są przetwarzane tylko w razie konieczności, i tylko w przypadku gdy zaangażowane strony oceniają tę konieczność na każdym etapie procesu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii. Właściwe organy krajowe i posiadacze pozwoleń na dopuszczenie do obrotu mogą, w stosownych przypadkach, stosować pseudonimizację, zastępując możliwe do zidentyfikowania dane personalne pseudonimem.
- (18) Środki przewidziane w niniejszym rozporządzeniu są zgodne z opinią Stałego Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi,

⁽¹⁾ Dz.U. L 281 z 23.11.1995, s. 31.

⁽²⁾ Dz.U. L 8 z 12.1.2001, s. 1.

PRZYJMUJE NINIEJSZE ROZPORZĄDZENIE:

ROZDZIAŁ I

Pełny opis systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii

Artykuł 1

Pełny opis systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii – struktura

1. Informacje zawarte w pełnym opisie systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii powinny być dokładne i odzwierciedlać stan obowiązującego systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

2. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu może, w stosownych przypadkach, stosować odrębne systemy nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii dla różnych kategorii produktów leczniczych. Każdy taki system powinien być odrębnie ujęty w pełnym opisie systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

Wszystkie produkty lecznicze, w odniesieniu do których uzyskano pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zgodnie z dyrektywą 2001/83/WE lub rozporządzeniem (WE) nr 726/2004, zostają ujęte w pełnym opisie systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

Artykuł 2

Pełny opis systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii – treść

W pełnym opisie systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii zawarte są co najmniej wszystkie poniższe elementy:

- 1) następujące informacje odnoszące się do osoby wykwalifikowanej odpowiedzialnej za nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii:
 - a) zakres obowiązków wykazujący, że osoba wykwalifikowana odpowiedzialna za nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii posiada wystarczające uprawnienia w zakresie systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w celu propagowania, zapewnienia i usprawniania zgodności z zadaniami oraz zobowiązaniami w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii;
 - b) krótki życiorys osoby wykwalifikowanej odpowiedzialnej za nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii, w tym dowód rejestracji w bazie danych Eudravigilance;
 - c) dane kontaktowe osoby wykwalifikowanej odpowiedzialnej za nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii;
 - d) szczegółowe informacje dotyczące zastępstw, mających zastosowanie w przypadku nieobecności osoby wykwalifikowanej odpowiedzialnej za nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii;
 - e) obowiązki osoby, z którą należy się kontaktować odnośnie do kwestii nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, w przypadku gdy taka osoba została wyznaczona na poziomie krajowym zgodnie z art. 104 ust. 4 dyrektywy 2001/83/WE, w tym jej dane kontaktowe;
- 2) opis istniejącej struktury organizacyjnej posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, w tym wykaz miejsc, gdzie

podejmowane są następujące zadania związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii: gromadzenie zgłoszeń pojedynczych przypadków niepożądanych działań leków, ocena, wprowadzanie danych do bazy danych zgromadzonych przypadków, opracowywanie okresowych raportów o bezpieczeństwie, wykrywanie i analiza sygnału, zarządzanie planem zarządzania ryzykiem, zarządzanie badaniami przed i po udzieleniu pozwolenia, jak również zarządzanie zmianami odnoszącymi się do bezpieczeństwa w zakresie warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu;

- 3) lokalizacja systemów informatycznych i baz danych wykorzystywanych do przyjmowania, porządkowania, zapisywania i generowania informacji na temat bezpieczeństwa, opis ich funkcji oraz odpowiedzialność za ich funkcjonowanie, a także ocena ich przydatności dla danego celu;
- 4) opis przetwarzania danych, ich rejestracji oraz procedury stosowanej w odniesieniu do każdego z następujących działań dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii:
 - a) ciągłego monitorowania stosunku korzyści do ryzyka produktów leczniczych, wyniku tego monitorowania i procesu decyzyjnego w odniesieniu do podejmowania odpowiednich środków;
 - b) eksploatacji systemów zarządzania ryzykiem i monitorowania skuteczności wdrożonych środków minimalizacji ryzyka;
 - c) gromadzenia, oceny i zgłaszania pojedynczych przypadków niepożądanych działań leków;
 - d) opracowywania okresowych raportów o bezpieczeństwie i ich przedłożenia;
 - e) procedur przekazywania informacji dotyczących istotnych potencjalnych zagrożeń i zmian odnoszących się do bezpieczeństwa w charakterystyce produktu leczniczego i ulotce dołączonej do opakowania pracownikom służby zdrowia i ogółowi użytkowników;
- 5) opis systemu jakości dla działań związanych z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii, w tym wszystkie poniższe elementy:
 - a) opis zarządzania zasobami ludzkimi, o którym mowa w art. 10, obejmujący następujące elementy: opis istniejącej struktury organizacyjnej dla celów wykonywania zadań związanych z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii zawierający odniesienie do miejsca uzyskania kwalifikacji personelu, krótki opis planu szkolenia, w tym odniesienie do miejsca przechowywania danych na temat szkoleń, instrukcje dotyczące najważniejszych procedur;
 - b) opis systemu zarządzania dokumentacją, o którym mowa w art. 12, w tym lokalizacja dokumentów dotyczących działań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii;
 - c) opis systemu w zakresie monitorowania sprawności systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii oraz zgodność z art. 11;
- 6) w stosownych przypadkach, opis działań lub usług oddelgowanych przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zgodnie z art. 6 ust. 1.

Artykuł 3

Treść załącznika do pełnego opisu systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii

Pełny opis systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii zawiera załącznik z następującymi dokumentami:

- 1) wykaz produktów leczniczych, których dotyczy główna dokumentacja systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, w tym nazwa produktu leczniczego, międzynarodowa niezastrzeżona nazwa (INN) substancji czynnych oraz państwa członkowskie, w których obowiązuje dopuszczenie do obrotu;
- 2) wykaz pisemnych zasad i procedur dla celów zgodności z przepisami art. 11 ust. 1;
- 3) wykaz umów o podwykonawstwo, o których mowa w art. 6 ust. 2;
- 4) wykaz zadań, które zostały oddelegowane przez osobę wykwalifikowaną odpowiedzialną za nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii;
- 5) wykaz wszystkich planowanych i zakończonych audytów;
- 6) tam, gdzie ma to zastosowanie, wykaz wskaźników skuteczności, o których mowa w art. 9;
- 7) tam, gdzie ma to zastosowanie, wykaz innych pełnych opisów systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii będących w posiadaniu tego samego posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu;
- 8) rejestr zawierający informacje, o których mowa w art. 5 ust. 4.

Artykuł 4

Utrzymywanie systemu

1. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu aktualizuje na bieżąco dokumentację pełnego opisu systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii i, w stosownych przypadkach, wprowadza do niej zmiany, aby uwzględnić zdobyte doświadczenie, postęp techniczny i naukowy oraz zmiany do dyrektywy 2001/83/WE oraz rozporządzenia (WE) nr 726/2004.
2. Pełny opis systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii i załącznik oznaczone są numerem wersji i podają datę ostatniej aktualizacji tego dokumentu przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.
3. Wszelkie odstępstwa od procedur w dziedzinie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, ich wpływ i zarządzanie nimi dokumentowane są w pełnym opisie systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii do momentu rozwiązania danej kwestii.
4. Bez uszczerbku dla wymogów określonych w rozporządzeniu Komisji (WE) nr 1234/2008 z dnia 24 listopada 2008 r. dotyczącym badania zmian w warunkach pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi i weterynaryjnych produktów leczniczych⁽¹⁾, posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu niezwłocznie powiadamia Agencję o wszelkich zmianach w lokalizacji dokumentacji pełnego opisu systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii lub zmianach danych kontaktowych i danych

personalnych osoby wykwalifikowanej odpowiedzialnej za nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii. Agencja aktualizuje odpowiednio bazy danych Eudragilance, o których mowa w art. 24 ust. 1 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, oraz, w stosownych przypadkach, europejskiego portalu internetowego dotyczącego leków, o którym mowa w art. 26 ust. 1 rozporządzenia (WE) nr 726/2004.

Artykuł 5

Format dokumentów zawartych w pełnym opisie systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii

1. Dokumenty stanowiące część pełnego opisu systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii są kompletne i czytelne. W stosownych przypadkach informacje mogą być dostarczane w formie wykresów lub schematów blokowych. Wszystkie dokumenty należy zindeksować i zarchiwizować w taki sposób, aby zapewnić możliwość ich poprawnego i natychmiastowego pobrania w okresie przechowywania dokumentacji.
2. Dane szczegółowe i dokumenty pełnego opisu systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii mogą być przedstawione w modułach zgodnie z systemem określonym szczegółowo w wytycznych dotyczących dobrych praktyk w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.
3. Dokumentacja pełnego opisu systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii może być przechowywana w formie elektronicznej, pod warunkiem że środki wykorzystywane do przechowywania danych pozostają możliwe do odczytania pomimo upływu czasu oraz że na potrzeby kontroli i inspekcji może zostać udostępniony wydruk jasno ustrukturyzowanej dokumentacji.
4. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu odnotowuje w rejestrze, o którym mowa w art. 3 ust. 8, wszelkie zmiany w treści pełnego opisu systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii dokonane w ciągu ostatnich pięciu lat, z wyjątkiem informacji, o których mowa w art. 2 ust. 1 lit. b)–e) i art. 3. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu odnotowuje w rejestrze datę, osobę odpowiedzialną za zmiany oraz, w stosownych przypadkach, uzasadnienie zmiany.

Artykuł 6

Oddelegowanie zadań

1. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu może zlecić przeprowadzenie niektórych zadań systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii stronom trzecim. Zachowuje on jednak pełną odpowiedzialność za kompletność i dokładność pełnego opisu systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.
2. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu sporządza wykaz obowiązujących umów podwykonawstwa pomiędzy nim a stronami trzecimi, o których mowa w ust. 1, wyszczególniając odnośne produkty i terytoria.

Artykuł 7

Dostępność i lokalizacja dokumentacji pełnego opisu systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii

1. Dokumentacja pełnego opisu systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii musi znajdować się na obszarze Unii Europejskiej, w miejscu, w którym prowadzone są główne działania w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem

⁽¹⁾ Dz.U. L 334 z 24.11.2008, s. 7.

farmakoterapii przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, lub w miejscu na obszarze Unii Europejskiej, w którym prowadzi działalność osoba wykwalifikowana odpowiedzialna za nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

2. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zapewnia osobie wykwalifikowanej odpowiedzialnej za nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii stały dostęp do pełnego opisu systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

3. Pełny opis systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii udostępniany jest w sposób ciągły i natychmiastowy do inspekcji w miejscu jego przechowywania.

W przypadku gdy główny opis systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii jest przechowywany w formie elektronicznej zgodnie z art. 5 ust. 3, dla celów niniejszego artykułu wystarcza, aby dane przechowywane w formie elektronicznej były bezpośrednio dostępne w miejscu przechowywania pełnego opisu systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

4. Dla celów art. 23 ust. 4 dyrektywy 2001/83/WE, właściwy organ krajowy może ograniczyć swój wniosek do określonych części lub modułów pełnego opisu systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, a posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu ponosi koszty przedłożenia kopii pełnego opisu systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

5. Właściwy organ krajowy i Agencja mogą zażądać od posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przekazywania w regularnych odstępach czasu kopii rejestru, o którym mowa w art. 3 pkt 8.

ROZDZIAŁ II

Minimalne wymogi w zakresie systemów jakości w odniesieniu do działań związanych z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii

Sekcja 1

Postanowienia ogólne

Artykuł 8

System jakości

1. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, właściwe organy krajowe oraz Agencja ustanawiają i stosują system jakości, który jest odpowiedni i skuteczny do celów wykonywania działań nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

2. System jakości obejmuje strukturę organizacyjną, obowiązki, procedury, procesy i zasoby oraz właściwe zarządzanie zasobami, zarządzanie zgodnością z prawem i zarządzanie danymi.

3. System jakości obejmuje następujące działania:

- planowanie w zakresie jakości: ustanowienie struktur i zaplanowanie zintegrowanych i spójnych procesów;
- przestrzeganie zasad jakości: realizacja zadań i obowiązków zgodnie z wymogami w zakresie jakości;
- kontrola i zapewnienie jakości: monitorowanie i ocena skuteczności ustalonych struktur i procedur oraz skuteczności realizacji procedur;

d) poprawa jakości: korygowanie i poprawa struktur i procesów tam, gdzie jest to konieczne.

4. Wszystkie elementy, wymagania oraz przepisy przyjęte na potrzeby systemu jakości należy dokumentować w systematyczny i uporządkowany sposób, w postaci pisemnych wytycznych i procedur, takich jak plany jakości, instrukcje i zapisy dotyczące jakości.

5. Wszystkie osoby zaangażowane w procedury i procesy w zakresie systemów jakości do wykonywania działań nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii określonych przez właściwe organy krajowe oraz Agencję są odpowiedzialne za właściwe funkcjonowanie tych systemów jakości i zapewniają podejście systemowe odnośnie do jakości, jak również wdrożenia oraz utrzymania systemu jakości.

Artykuł 9

Wskaźniki skuteczności

1. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, właściwe organy krajowe oraz Agencja mogą wykorzystywać wskaźniki skuteczności na potrzeby ciągłego monitorowania sprawnego działania nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

2. Agencja może opublikować listę wskaźników skuteczności na podstawie zalecenia Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii.

Sekcja 2

Minimalne wymogi w zakresie systemów jakości dla działań związanych z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii prowadzonych przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Artykuł 10

Zarządzanie zasobami ludzkimi

1. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu musi dysponować wystarczającą liczbą kompetentnego i odpowiednio wykwalifikowanego i przeszkolonego personelu dostępnego na potrzeby działań związanych z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

Do celów określonych w akapicie pierwszym, posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dopilnowuje, aby osoba wykwalifikowana odpowiedzialna za nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii posiadała odpowiednią wiedzę teoretyczną i praktyczną w odniesieniu do działań związanych z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii. Jeśli osoba wykwalifikowana nie posiada podstawowego wykształcenia medycznego zgodnie z art. 24 dyrektywy 2005/36/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 7 września 2005 r. w sprawie uznawania kwalifikacji zawodowych⁽¹⁾, posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zapewnia osobie wykwalifikowanej odpowiedzialnej za nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii wsparcie osoby o wykształceniu medycznym. Wsparcie to jest należycie udokumentowane.

2. Obowiązki kadry kierowniczej i zapewniającej nadzór, w tym osoby wykwalifikowanej odpowiedzialnej za nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii, są określone w opisach stanowiska pracy. Strukturę hierarchii i podporządkowanie określa regulamin organizacyjny. Posiadacz pozwolenia na

⁽¹⁾ Dz.U. L 255 z 30.9.2005, s. 22.

dopuszczenie do obrotu zapewnia osobie wykwalifikowanej odpowiedzialnej za nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii wystarczające uprawnienia do wpływania na działanie systemu jakości i działania nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

3. Wszyscy pracownicy, którzy zajmują się systemem działań związanych z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii, otrzymują początkowe przeszkolenie oraz dalsze szkolenia w ramach doskonalenia zawodowego w związku z rolą i zakresem obowiązków. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przechowuje plany i dane dotyczące szkoleń w celu udokumentowania, utrzymania i rozwijania kompetencji personelu i udostępnia je na potrzeby kontroli lub inspekcji.

4. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu opracowuje odpowiednie instrukcje dotyczące procedur postępowania w nagłych sytuacjach, w tym dotyczących ciągłości działania.

Artykuł 11

Zarządzanie zgodnością z prawem

1. Należy wdrożyć konkretne procedury i procesy systemu jakości w celu zagwarantowania:

- a) że posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w sposób ciągły monitoruje dane w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, bada możliwości minimalizacji ryzyka i zapobiegania mu oraz podejmuje odpowiednie środki;
- b) że posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dokonuje oceny naukowej wszystkich informacji na temat zagrożeń związanych z produktami leczniczymi, o których mowa art. 101 ust. 1 akapit drugi dyrektywy 2001/83/WE;
- c) wprowadzania do bazy danych Eudragilance dokładnych i możliwych do zweryfikowania danych dotyczących poważnych i działań niepożądanych innych niż poważne, w terminach, o których mowa odpowiednio w art. 107 ust. 3 akapit pierwszy i drugi dyrektywy 2001/83/WE;
- d) jakości, spójności i kompletności dostarczonych informacji na temat zagrożeń związanych z produktami leczniczymi, w tym procedur pozwalających na uniknięcie podwójnego wprowadzania informacji i zatwierdzania sygnału zgodnie z art. 21 ust. 2;
- e) skutecznej komunikacji posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu z właściwymi organami krajowymi i Agencją, w tym komunikacji na temat nowych lub zmienionych zagrożeń, pełnego opisu systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, systemów zarządzania ryzykiem, środków minimalizacji ryzyka, okresowych raportów o bezpieczeństwie, działań naprawczych i zapobiegawczych oraz badań prowadzonych po wydaniu pozwolenia;
- f) aktualizacji przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu informacji o produkcie w oparciu o stan wiedzy naukowej, w tym ocen oraz zaleceń udostępnianych publicznie za pośrednictwem europejskiego portalu internetowego dotyczącego leków, oraz bieżącego monitorowania przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu informacji opublikowanych na stronie europejskiego portalu internetowego dotyczącego leków;
- g) odpowiedniego przekazywania pracownikom służby zdrowia i pacjentom informacji na temat bezpieczeństwa leku przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

2. W przypadku gdy posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zlecił określone zadania nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii podwykonawcom, zachowuje on odpowiedzialność za zapewnienie, aby w odniesieniu do tych zadań stosowany był skuteczny system jakości.

Artykuł 12

Zarządzanie rejestracją i przechowywanie danych

1. Posiadacze pozwolenia na dopuszczenie do obrotu rejestrują wszystkie informacje wynikające z nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii i zapewniają, że będą one przetwarzane i przechowywane w sposób umożliwiający rzetelne przekazywanie, interpretację i weryfikację tych informacji.

Posiadacze pozwolenia na dopuszczenie do obrotu ustanawiają system zarządzania dokumentacją w odniesieniu do wszystkich dokumentów wykorzystywanych w ramach zadań związanych z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii, przy zapewnieniu możliwości odzyskiwania tych dokumentów, jak również możliwości śledzenia środków podjętych w celu przeprowadzenia badań kwestii dotyczących bezpieczeństwa, terminów tych badań i decyzji dotyczących kwestii bezpieczeństwa, w tym daty oraz sposobu podejmowania decyzji.

Posiadacze pozwolenia na dopuszczenie do obrotu ustanawiają mechanizmy umożliwiające odtworzenie sposobu postępowania ze zgłoszeniami o działaniach niepożądanych i podejmowanie działań następczych w odniesieniu do nich.

2. Posiadacze pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zapewniają, że elementy, o których mowa w art. 2, przechowywane są przez okres co najmniej pięciu lat od momentu formalnego zamknięcia systemu ujętego w pełnym opisie systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Dane dotyczące nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii i dokumenty odnoszące się do produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu są przechowywane przez cały okres dopuszczenia do obrotu i przez okres co najmniej 10 lat po wygaśnięciu dopuszczenia do obrotu. Dokumenty należy jednak zachowywać przez dłuższy okres, gdy wymagane jest to na mocy prawa unijnego lub prawa krajowego.

Artykuł 13

Audyty

1. Audyty systemu jakości oparte na analizie ryzyka przeprowadza się w regularnych odstępach czasu, w celu zagwarantowania, aby system jakości był zgodny z wymogami dotyczącymi systemu jakości, o których mowa w art. 8, 10, 11 i 12, oraz w celu ustalenia jego skuteczności. Audyty te przeprowadzane są przez osoby, które nie są bezpośredniego zaangażowane w sprawy lub procedury, których dotyczy audyt, ani nie ponoszą za nie odpowiedzialności.

2. Działania naprawcze, w tym audyt uzupełniający dotyczący niezgodności, powinny być podejmowane w razie konieczności. Każdorazowo opracowuje się raport o wynikach kontroli systemu jakości i przeprowadzonych audytach uzupełniających. Raport z audytu przesyła się do kadry zarządzającej odpowiedzialnej za kwestie poddane audytowi. Daty i wyniki audytu, jak również audytów uzupełniających, należy udokumentować zgodnie z przepisami art. 104 ust. 2 akapit drugi dyrektywy 2001/83/WE.

Sekcja 3

Wymogi minimalne w zakresie systemów jakości dla działań związanych z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii prowadzonych przez właściwe organy i Agencję

Artykuł 14

Zarządzanie zasobami ludzkimi

1. Właściwe organy krajowe oraz Agencja muszą dysponować wystarczającą liczbą kompetentnego i odpowiednio wykwalifikowanego i przeszkolonego personelu na potrzeby działań związanych z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

Struktura organizacyjna oraz podział zadań i odpowiedzialności muszą być przejrzyste i dostępne w niezbędnym zakresie. Należy wyznaczyć osoby do kontaktu.

2. Wszyscy pracownicy, którzy zajmują się systemem działań związanych z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii, otrzymują początkowe przeszkolenie oraz dalsze szkolenia w ramach doskonalenia zawodowego. Właściwe organy krajowe oraz Agencja przechowują plany i dane dotyczące szkoleń w celu udokumentowania, utrzymania i rozwijania kompetencji pracowników i udostępnia je na potrzeby audytu.

3. Właściwe organy krajowe oraz Agencja dostarczają pracownikom odpowiednie instrukcje dotyczące procedur postępowania w nagłych sytuacjach, w tym dotyczących utrzymania ciągłości działalności.

Artykuł 15

Zarządzanie zgodnością z przepisami

1. Właściwe organy krajowe oraz Agencja określają szczegółowe procedury i procesy w celu osiągnięcia wszystkich następujących celów:

- a) zapewnienia oceny jakości danych dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, włącznie z ich kompletnością;
- b) zapewnienia oceny danych dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii i ich przetwarzania w terminach określonych w dyrektywie 2001/83/WE oraz rozporządzeniu (WE) nr 726/2004;
- c) zagwarantowania niezależności w wykonywaniu działań dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii;
- d) zapewnienia efektywnej komunikacji właściwych organów krajowych między sobą, właściwych organów krajowych z Agencją, jak również z pacjentami, pracownikami służby zdrowia, posiadaczami pozwoleń na dopuszczenie do obrotu i ogółem społeczeństwa;
- e) zagwarantowania, aby właściwe organy krajowe oraz Agencja informowały się wzajemnie oraz informowały Komisję o swoim zamiarze opublikowania komunikatu dotyczącego bezpieczeństwa produktu leczniczego dopuszczonego do obrotu w kilku państwach członkowskich lub dotyczącego substancji czynnej zawartej w produkcie leczniczym zgodnie z przepisami art. 106a dyrektywy 2001/83/WE;
- f) przeprowadzania inspekcji, w tym inspekcji w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii przed wydaniem pozwolenia.

2. Oprócz procedur, o których mowa w ust. 1, właściwe organy krajowe opracowują procedury gromadzenia i rejestrowania danych dotyczących wszelkich podejrzewanych działań niepożądanych, jakie występują na ich terytorium.

3. Agencja wprowadza procedury monitorowania piśmiennictwa medycznego zgodnie z art. 27 rozporządzenia (WE) nr 726/2004.

Artykuł 16

Zarządzanie rejestracją i przechowywanie danych

1. Właściwe organy krajowe oraz Agencja rejestrują wszystkie informacje dotyczące nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii i zapewniają, aby były one przetwarzane i przechowywane w sposób umożliwiający wiarygodne przekazywanie danych, interpretację i weryfikację tych informacji.

Ustanawia się system zarządzania dokumentacją, w odniesieniu do wszystkich dokumentów wykorzystywanych w ramach zadań związanych z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii, przy zapewnieniu możliwości odzyskiwania tych dokumentów, jak również możliwości odtworzenia sposobu postępowania podjętego w celu przeprowadzenia badań dotyczących bezpieczeństwa, terminów tych badań i decyzji dotyczących zagrożeń dla bezpieczeństwa, w tym daty oraz sposobu podejmowania decyzji.

2. Właściwe organy krajowe oraz Agencja zapewniają, że podstawowe dokumenty opisujące ich system nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii będą przechowywane przez co najmniej pięć lat od momentu, gdy system ten zostanie formalnie zamknięty.

Dane dotyczące nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii i dokumenty odnoszące się do produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu są przechowywane przez cały okres dopuszczenia do obrotu i przez okres co najmniej 10 lat po jego wygaśnięciu. Dokumenty należy jednak zachowywać przez dłuższy okres, gdy wymagane jest to na mocy prawa unijnego lub prawa krajowego.

Artykuł 17

Audyt

1. Audyty systemu jakości oparte na analizie ryzyka przeprowadza się według wspólnej metodologii w regularnych odstępach czasu w celu zapewnienia zgodności systemu jakości z wymogami określonymi w art. 8, 14, 15 i art. 16 i w celu zapewnienia jego skuteczności.

2. Działania naprawcze, w tym audyt uzupełniający dotyczący niezgodności, przeprowadza się w koniecznych przypadkach. Raport z audytu przesyłany jest do kadry zarządzającej odpowiedzialnej za kwestie poddane audytowi. Daty i wyniki audytu, jak również audytów uzupełniających należy udokumentować.

ROZDZIAŁ III

Minimalne wymogi w zakresie monitorowania danych w bazie Eudravigilance

Artykuł 18

Wymogi ogólne

1. Agencja i właściwe organy krajowe współpracują w zakresie monitorowania danych dostępnych w ramach bazy danych Eudravigilance.

2. Posiadacze pozwolenia na dopuszczenie do obrotu monitorują dane zawarte w bazie danych Eudravigilance w zakresie, w jakim mają dostęp do tej bazy danych.

3. Posiadacze pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, właściwe organy krajowe oraz Agencja zapewniają stałe monitorowanie bazy danych Eudravigilance, z częstotliwością proporcjonalną do zidentyfikowanych zagrożeń, potencjalnych zagrożeń, a także potrzeby dostarczenia dodatkowych informacji.

4. Właściwy organ w każdym państwie członkowskim jest odpowiedzialny za monitorowanie danych pochodzących z terytorium tego państwa członkowskiego.

Artykuł 19

Identyfikacja zmienionych oraz nowych zagrożeń

1. Identyfikacja nowych lub zmienionych zagrożeń opiera się na wykrywaniu i analizie sygnałów dotyczących produktów leczniczych lub substancji czynnych.

Dla celów niniejszego rozdziału „sygnał” oznacza informację pochodzącą z jednego lub wielu źródeł, w tym z badań obserwacyjnych i eksperymentalnych, z których wynika nowy, potencjalny związek przyczynowy lub nowy aspekt znanego związku pomiędzy interwencją a zdarzeniem lub zestawem powiązanych zdarzeń, niepożądanych lub korzystnych, i która zostanie uznana za wystarczająco prawdopodobną, aby uzasadnić działanie weryfikacyjne.

Do celów monitorowania danych w bazie danych Eudravigilance rozpatruje się wyłącznie sygnały związane z wystąpieniem działania niepożądanego.

2. Wykrywanie sygnału opiera się na podejściu wielodyscyplinarnym. Wykrycie sygnału w bazie danych Eudravigilance uzupełniane jest analizą statystyczną w stosownych przypadkach. Po konsultacji z Komitetem ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii Agencja może opublikować wykaz zdarzeń medycznych, które należy uwzględnić w celu wykrycia sygnału.

Artykuł 20

Metodologia określania wartości dowodowej sygnału

1. Właściwe organy krajowe, posiadacze pozwoleń na dopuszczenie do obrotu oraz Agencja określają wartość dowodową sygnału według uznanej metodologii, uwzględniając znaczenie kliniczne, znaczenie ilościowe związku, spójność danych, związek ekspozycja–reakcja, prawdopodobieństwo istnienia związku przyczynowo-skutkowego, biorąc pod uwagę dostępne dane na temat mechanizmu działania leku i choroby, na którą lek jest stosowany (wiarygodność biologiczną), wyniki doświadczeń, ewentualne analogie i charakter oraz jakość danych.

2. Przy ustalaniu ważności sygnałów można wziąć pod uwagę różne rodzaje czynników, w szczególności, czy związek lub produkt leczniczy jest nowy, czynniki dotyczące wagi powiązania, czynniki związane z ciężkością danej reakcji oraz czynniki związane z dokumentowaniem zgłoszeń w bazie danych Eudravigilance.

3. Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii dokonuje regularnego przeglądu stosowanej metodologii i publikuje stosowne zalecenia.

Artykuł 21

Procedura zarządzania sygnałem

1. Proces zarządzania sygnałem obejmuje następujące działania: wykrywanie sygnału, sprawdzanie sygnału, potwierdzenie sygnału, analizę i określenie ważności sygnału, ocenę sygnału i zalecenia dotyczące działania.

Dla celów niniejszego artykułu „sprawdzanie sygnału” oznacza proces oceny danych stanowiących podstawę wykrytego sygnału w celu zweryfikowania, czy dostępna dokumentacja zawiera wystarczające dowody potwierdzające istnienie nowego potencjalnego związku przyczynowego lub nowego aspektu znanego związku, w związku z czym uzasadniona jest dalsza ocena sygnału.

2. W przypadku gdy posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wykryje nowy sygnał w wyniku monitorowania bazy danych Eudravigilance, sprawdza go i niezwłocznie powiadamia o tym Agencję i właściwe organy krajowe.

3. W przypadku gdy uznaje się, że zatwierdzony sygnał wymaga dalszej analizy, należy potwierdzić ten fakt jak najszybciej i nie później niż w ciągu 30 dni od momentu jego otrzymania, w następujący sposób:

- jeżeli sygnał dotyczy produktu dopuszczonego do obrotu zgodnie z dyrektywą 2001/83/WE, sygnał zatwierdza właściwy organ krajowy państwa członkowskiego, w którym produkt leczniczy jest przedmiotem obrotu lub każde państwo członkowskie będące wiodącym w ocenie lub państwem współoceniającym z państwem wiodącym, wyznaczonym zgodnie z art. 22 ust. 1;
- jeżeli sygnał dotyczy produktu dopuszczonego do obrotu zgodnie z rozporządzeniem (WE) nr 726/2004, sygnał zatwierdza Agencja we współpracy z państwami członkowskimi.

Analizując zatwierdzony sygnał, właściwe organy krajowe oraz Agencja mogą wziąć pod uwagę inne dostępne informacje na temat produktu leczniczego.

Jeżeli ważność sygnału nie zostanie potwierdzona, szczególną uwagę należy zwrócić na niepotwierdzone sygnały dotyczące produktu leczniczego w przypadku późniejszego pojawienia się nowych sygnałów dotyczących tego samego produktu leczniczego.

4. Bez uszczerbku dla przepisów ust. 2 i 3, właściwe organy krajowe oraz Agencja sprawdzają i zatwierdzają każdy sygnał, który wykryły w trakcie ciągłego monitorowania bazy danych Eudravigilance.

5. Każdy potwierdzony sygnał zostaje ujęty w systemie obserwacji zarządzanym przez Agencję i przekazany do Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii, na potrzeby analizy wstępnej i ustalenia wagi sygnałów zgodnie z art. 107h ust. 2 dyrektywy 2001/83/WE i art. 28a ust. 2 rozporządzenia (WE) nr 726/2004.

6. Agencja niezwłocznie informuje posiadaczy pozwolenia na dopuszczenie do obrotu o wnioskach Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii dotyczących oceny każdego potwierdzonego sygnału.

Artykuł 22

Podział pracy w zakresie zarządzania sygnałem

1. Dla produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu zgodnie z dyrektywą 2001/83/WE w więcej niż jednym państwie członkowskim i w przypadku substancji czynnych zawartych w kilku produktach leczniczych, jeżeli co najmniej jedno pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało przyznane zgodnie z dyrektywą 2001/83/WE, państwa członkowskie mogą postanowić w ramach grupy koordynacyjnej przewidzianej w art. 27 dyrektywy 2001/83/WE o wyznaczeniu państwa członkowskiego będącego wiodącym oraz, w stosownych przypadkach, państwa współpracującego z państwem wiodącym. Wyznaczenie takie poddaje się przeglądowi co najmniej co cztery lata.

Wiodące państwo członkowskie monitoruje bazę danych Eudravigilance oraz sprawdza i potwierdza sygnały zgodnie z art. 21 ust. 3 i ust. 4 w imieniu pozostałych państw członkowskich. Państwo członkowskie wybrane jako współpracujące z państwem wiodącym wspiera je w realizacji jego zadań.

2. Wyznaczając wiodące oraz, w stosownych przypadkach, współpracujące z wiodącym państwo członkowskie, grupa koordynacyjna może uwzględnić, czy dane państwo członkowskie działa jako państwo referencyjne, zgodnie z art. 28 ust. 1 dyrektywy 2001/83/WE, lub jako państwo oceniające w zakresie oceny okresowych raportów o bezpieczeństwie zgodnie z art. 107e powyższej dyrektywy.

3. Agencja publikuje na europejskim portalu internetowym dotyczącym leków wykaz substancji czynnych, których dotyczy procedura podziału pracy określona w niniejszym artykule, oraz nazwę państwa członkowskiego będącego wiodącym i współpracującym z państwem wiodącym, wyznaczonego do monitorowania tych substancji w ramach bazy danych Eudravigilance.

4. Bez uszczerbku dla przepisów ust. 1, wszystkie państwa członkowskie pozostają w dalszym ciągu odpowiedzialne za monitorowanie danych w bazie danych Eudravigilance zgodnie z art. 107h ust. 1 lit. c) i art. 107h ust. 3 dyrektywy 2001/83/WE.

5. W przypadku produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu zgodnie z rozporządzeniem (WE) nr 726/2004, w celu monitorowania danych w bazie danych Eudravigilance, w stosownych przypadkach Agencję wspiera sprawozdawca wyznaczony przez Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii, zgodnie z art. 62 ust. 1 rozporządzenia (WE) nr 726/2004.

Artykuł 23

Wsparcie w zakresie wykrywania sygnału

Agencja wspiera monitorowanie bazy danych Eudravigilance, zapewniając właściwym organom krajowym dostęp do następujących informacji:

a) danych wyjściowych i sprawozdań statystycznych, tak by możliwe było dokonanie przeglądu wszystkich działań niepożądanych zgłoszonych do bazy danych Eudravigilance w odniesieniu do substancji czynnej lub produktu leczniczego;

b) możliwości wyszukiwania dostosowanych do indywidualnych potrzeb dla oceny zgłoszeń pojedynczych przypadków działań niepożądanych i serii przypadków;

c) grupowania i stratyfikacji danych dostosowanych do indywidualnych potrzeb umożliwiających identyfikację grup pacjentów o podwyższonym ryzyku występowania działań niepożądanych lub o ryzyku wystąpienia poważniejszych niepożądanych działań;

d) metod statystycznych wykrywania sygnału.

Agencja zapewnia odpowiednie wsparcie dla celów monitorowania bazy danych Eudravigilance przez posiadaczy pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Artykuł 24

Ścieżka kontrolna wykrywania sygnału

1. Właściwe organy krajowe oraz Agencja dokumentują sposób działania prowadzący do wykrycia sygnału na podstawie danych bazy Eudravigilance oraz odnośnych wyszukiwań i ich wyników.

2. Opis postępowania umożliwia prześledzenia sposobu wykrycia sygnałów oraz sposobu oceny sprawdzanych i potwierdzonych sygnałów.

ROZDZIAŁ IV

Stosowana terminologia, formaty i normy

Artykuł 25

Stosowanie terminologii ustalonej na poziomie międzynarodowym

1. Na potrzeby klasyfikacji, wyszukiwania, przedstawiania, analizy i oceny stosunku ryzyka do korzyści, wymiany i przekazywania informacji dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii i informacji o produktach leczniczych państwa członkowskie, posiadacze pozwoleń na dopuszczenie do obrotu oraz Agencja stosują następującą terminologię:

a) Medical Dictionary for Regulatory Activities (słownik MedDRA), opracowany przez Międzynarodową konferencję w sprawie harmonizacji wymagań technicznych dla rejestracji środków leczniczych stosowanych u ludzi (ICH), kategoria multidyscyplinarna M1;

b) wykaz standardowych terminów opublikowany przez Komisję Farmakopei Europejskiej;

c) terminologia określona w EN ISO 11615:2012, Informatyka w ochronie zdrowia, Identyfikacja produktów leczniczych (IDMP), „Elementy danych i struktur dla jednoznacznej identyfikacji i wymiany informacji proceduralnych o produktach leczniczych” (ISO/FDIS 11615:2012);

d) terminologia określona w EN ISO 11616:2012, Informatyka w ochronie zdrowia, Identyfikacja produktów leczniczych (IDMP), „Elementy danych i struktur dla jednoznacznej identyfikacji i wymiany informacji proceduralnych o produktach farmaceutycznych” (ISO/FDIS 11616:2012);

- e) terminologia określona w EN ISO 11238:2012, Informatyka w ochronie zdrowia, Identyfikacja produktów leczniczych (IDMP), „Elementy danych i struktur dla jednoznacznej identyfikacji i wymiany informacji proceduralnych dotyczących substancji” (ISO/FDIS 11238:2012);
- f) terminologia określona w EN ISO 11239:2012, Informatyka w ochronie zdrowia, Identyfikacja produktów leczniczych (IDMP), „Elementy danych i struktury dla jednoznacznej identyfikacji i wymiany informacji proceduralnych na formularzach dawkowania farmaceutyków, jednostki prezentacji i sposoby podawania” (ISO/FDIS 11239:2012);
- g) terminologia określona w EN ISO 11240:2012, Informatyka w ochronie zdrowia, Identyfikacja produktów leczniczych (IDMP), „Elementy danych i struktury dla jednoznacznej identyfikacji i wymiany jednostek miar” (ISO/FDIS 11240:2012).

2. W stosownych przypadkach państwa członkowskie, właściwe organy krajowe lub posiadacze pozwolenia na dopuszczenie do obrotu składają wniosek w sprawie dodania nowych terminów do terminologii, o której mowa w ust. 1, do Międzynarodowej konferencji w sprawie harmonizacji wymagań technicznych dla rejestracji produktów leczniczych stosowanych u ludzi, Komisji Farmakopei Europejskiej, Europejskiego Komitetu Normalizacyjnego lub Międzynarodowej Organizacji Normalizacyjnej. W danym przypadku powiadamiają one o tym odpowiednio Agencję.

3. Państwa członkowskie, posiadacze pozwolenia na dopuszczenie do obrotu oraz Agencja monitorują stosowanie terminologii, o której mowa w ust. 1, w sposób systematyczny lub poprzez okresowe oceny wyrywkowe.

Artykuł 26

Stosowanie formatów i norm ustalonych na poziomie międzynarodowym

1. Na potrzeby opisu, wyszukiwania, przedstawiania i analizy i oceny stosunku ryzyka i korzyści, przesyłania drogą elektroniczną i przekazywania informacji dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii i produktów leczniczych, właściwe organy krajowe, posiadacze pozwolenia na dopuszczenie do obrotu oraz Agencja stosują następujące formaty i normy:

- a) Extended Eudragilance Medicinal Product Report Message (XEVPRM), czyli format elektronicznego przesyłania informacji na temat wszystkich produktów leczniczych stosowanych u ludzi dopuszczonych do obrotu w Unii, zgodnie

z art. 57 ust. 2 akapit drugi rozporządzenia (WE) nr 726/2004, zgodnie z danymi opublikowanymi przez Agencję;

- b) ICH E2B(R2) „Maintenance of the ICH guideline on clinical safety data management: data elements for transmission of Individual Case Safety Reports”;
- c) norma ICH M2 „Electronic Transmission of Individual Case Safety Reports Message Specification”.

2. Dla celów określonych w ust. 1 właściwe organy krajowe, posiadacze pozwolenia na dopuszczenie do obrotu oraz Agencja mogą również stosować następujące formaty i normy:

- a) EN ISO 27953-2:2011, Informatyka w ochronie zdrowia, „Raporty dotyczące pojedynczych przypadków niepożądanych działań leków (ICSR) w nadzorze nad bezpieczeństwem farmakoterapii – Część 2: Wymagania dla ICSR przy przesyłaniu zgłoszeń niepożądanych działań leków dotyczących leków stosowanych u ludzi” (ISO 27953-2:2011);
- b) EN ISO 11615:2012, Informatyka w ochronie zdrowia, Identyfikacja produktów leczniczych (IDMP), „Elementy danych i struktur dla jednoznacznej identyfikacji i wymiany informacji proceduralnych o produktach leczniczych” (ISO/FDIS 11615:2012);
- c) EN ISO 11616:2012, Informatyka w ochronie zdrowia, Identyfikacja produktów leczniczych (IDMP), „Elementy danych i struktur dla jednoznacznej identyfikacji i wymiany informacji proceduralnych o produktach farmaceutycznych” (ISO/FDIS 11616:2012);
- d) EN ISO 11238:2012, Informatyka w ochronie zdrowia, Identyfikacja produktów leczniczych (IDMP), „Elementy danych i struktur dla jednoznacznej identyfikacji i wymiany informacji proceduralnych dotyczących substancji” (ISO/FDIS 11238:2012);
- e) EN ISO 11239:2012 Informatyka w ochronie zdrowia, Identyfikacja produktów leczniczych (IDMP), „Elementy danych i struktur dla jednoznacznej identyfikacji i wymiany informacji proceduralnych na formularzach dawkowania farmaceutyków, jednostki prezentacji i sposoby podawania” (ISO/FDIS 11239:2012);
- f) EN ISO 11240:2012, Informatyka w ochronie zdrowia, Identyfikacja produktów leczniczych (IDMP), „Elementy danych i struktur dla jednoznacznej identyfikacji i wymiany jednostek miar” (ISO/FDIS 11240:2012).

ROZDZIAŁ V

Przekazywanie zgłoszeń dotyczących podejrzewanych niepożądanych działań leków

Artykuł 27

Zgłoszenia dotyczące pojedynczych przypadków niepożądanych działań leków

Zgłoszenia dotyczące pojedynczych przypadków stosuje się dla celów przekazywania do bazy danych Eudravigilance podejrzewanych działań niepożądanych wywołanych przez produkt leczniczy, które wystąpiły u konkretnego pacjenta w określonym czasie.

Artykuł 28

Zawartość zgłoszeń pojedynczych przypadków działań niepożądanych

1. Państwa członkowskie i posiadacze pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dopilnowują, aby zgłoszenia pojedynczych przypadków działań niepożądanych u pacjenta zawierały możliwie kompletne dane i przekazują uzupełnione zgłoszenia do bazy danych Eudravigilance w dokładny i rzetelny sposób.

W przypadku zgłoszenia pojedynczego przypadku niepożądanego działania leku składanego w trybie przyspieszonym zawiera ono co najmniej dane osoby zgłaszającej przypadek, dane pacjenta, dane na temat co najmniej jednego stwierdzonego działania niepożądanego i wymienione produkty lecznicze, których dotyczy zgłoszenie.

2. Państwa członkowskie i posiadacze pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zachowują wystarczającą ilość danych szczegółowych niezbędnych do uzyskania dalszych informacji na temat zgłoszonego przypadku. Działania podjęte w następstwie zgłoszeń są odpowiednio udokumentowane.

3. Zgłaszając podejrzewane działania niepożądane, państwa członkowskie i posiadacze pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przekazują wszystkie dostępne informacje na temat każdego pojedynczego przypadku, w tym:

- a) informacje administracyjne: rodzaj zgłoszenia, data i niepowtarzalny globalny kod identyfikacyjny przypadku, jak również niepowtarzalny kod identyfikacyjny nadawcy i rodzaj nadawcy; data otrzymania pierwszego zgłoszenia od źródła i data otrzymania uzupełnienia, wskazując dokładną datę; inne kody identyfikacyjne dla przypadków i ich źródła, jak również, w stosownych przypadkach, odniesienia do dodatkowych dostępnych dokumentów będących w posiadaniu nadawcy zgłoszenia dotyczącego danego przypadku;
- b) odniesienia do piśmiennictwa fachowego zgodnie z „konwencją vancouverką” opracowaną przez Międzynarodowy Komitet Wydawców Czasopism Medycznych⁽¹⁾ dla działań niepożądanych odnotowanych w piśmiennictwie międzynarodowym, w tym szczegółowe streszczenie artykułu w języku angielskim;
- c) typ i nazwa badania, numer identyfikacyjny sponsora, numer identyfikacyjny badania w odniesieniu do raportów z badań nieobjętych przepisami dyrektywy 2001/20/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 4 kwietnia 2001 r.

⁽¹⁾ Międzynarodowy Komitet Wydawców Czasopism Medycznych. Ujednolicone zasady dla rękopisów składanych do czasopism medycznych. N Engl J Med 1997; 336:309-15.

w sprawie zbliżania przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych państw członkowskich, odnoszących się do wdrożenia zasady dobrej praktyki klinicznej w prowadzeniu badań klinicznych produktów leczniczych stosowanych u ludzi⁽²⁾;

- d) informacje na temat pierwotnych źródeł: dane zgłaszającego, w tym państwo członkowskie miejsca zamieszkania i kwalifikacje zawodowe;
- e) dane pacjenta (oraz rodzica w przypadku zgłoszenia typu rodzic/dziecko), w tym wiek w momencie wystąpienia działania po raz pierwszy, grupa wiekowa, okres ciąży, jeśli działanie/zdarzenie zaobserwowano u płodu, waga, wzrost lub płeć, data ostatniej menstruacji lub okres ciąży w momencie ekspozycji;
- f) szczegółowa historia choroby i choroby towarzyszące;
- g) nazwa produktu leczniczego, zgodnie z definicją zawartą w art. 1 ust. 20 dyrektywy 2001/83/WE, co do którego istnieje podejrzenie wywołania działań niepożądanych, w tym produkty lecznicze powodujące interakcje lub, w przypadku gdy nazwa produktu nie jest znana, substancje czynne oraz wszelkie inne cechy, które pozwalają na identyfikację produktów leczniczych, w tym nazwa posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, państwo, w którym wydano pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, postać farmaceutyczna oraz droga podania (w stosownych przypadkach, u rodzica), wskazania dotyczące stosowania w danym przypadku, podana dawka, data rozpoczęcia i data zakończenia podawania leku, działania podjęte w stosunku do produktów leczniczych, efekt odstawienia i ponownego zastosowania produktów leczniczych podejrzewanych o wywołanie niepożądanego działania;
- h) dla biologicznych produktów leczniczych – numer serii;
- i) produkty lecznicze powodujące interakcje, zidentyfikowane zgodnie z lit g), niepodważane o wywoływanie działań niepożądanych, i dane dotyczące wcześniejszego leczenia farmakologicznego pacjenta (oraz rodzica), tam gdzie ma to zastosowanie;
- j) informacji na temat podejrzewanych działań niepożądanych: data wystąpienia i ustąpienia podejrzewanych działań niepożądanych lub czas trwania, ciężkość działania niepożądanego, konsekwencje podejrzewanych działań niepożądanych podczas ostatniej obserwacji, odstępy czasu między podaniem podejrzewanego produktu leczniczego, moment wystąpienia działań niepożądanych oraz określenia lub krótkie adnotacje osoby zgłaszającej przypadek użyte do opisu działań; oraz przypadki wystąpienia podejrzewanych działań niepożądanych w państwach członkowskich i państwach trzecich;
- k) wyniki testów i procedur istotnych dla badania pacjenta;
- l) data i podana przyczyna zgonu, w tym przyczyny stwierdzone podczas autopsji, w przypadku zgonu pacjenta;
- m) opis przypadku, o ile to możliwe, podający wszystkie istotne informacje dla pojedynczych przypadków, z wyjątkiem działań niepożądanych innych niż poważne;
- n) powody anulowania lub zmian dokonanych w zgłoszeniu dotyczącym bezpieczeństwa w pojedynczych przypadkach.

⁽²⁾ Dz.U. L 121 z 1.5.2001, s. 34.

Dla celów określonych w lit. b), na wniosek Agencji posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, który przekazał zgłoszenie wstępne, dostarcza kopię odnośnego artykułu, uwzględniając ograniczenia związane z prawem autorskim, oraz pełne tłumaczenie artykułu.

Dla celów określonych w lit. h) określa się dalsze postępowanie w celu uzyskania numeru serii, jeżeli nie był on wskazany w zgłoszeniu wstępnym.

Dla celów określonych w lit. m) informacje przedstawiane są w logicznym następstwie czasowym, chronologicznie według doświadczeń pacjenta, w tym przebieg choroby, proces leczenia, wyniki i otrzymane dalsze informacje, wszelkie istotne wyniki autopsji lub badań pośmiertnych muszą również zostać streszczone w opisie przypadku.

4. Jeżeli opisowa część przypadku dotycząca działań niepożądanych podana została w innym języku urzędowym innym niż język angielski, posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przedkłada pierwotny tekst oryginału i streszczenie części opisowej w języku angielskim.

Państwa członkowskie mogą zgłaszać opisy przypadku w języku lub językach urzędowych. W przypadku tych zgłoszeń zapewnia się tłumaczenia danych przypadków na żądanie Agencji lub innego państwa członkowskiego w celu oceny potencjalnych sygnałów.

W odniesieniu do zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych pochodzących spoza Unii stosuje się język angielski.

Artykuł 29

Forma elektronicznych zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych

Państwa członkowskie i posiadacze pozwolenia na dopuszczenie do obrotu stosują formularze przewidziane w art. 26 oraz terminologię przewidzianą w art. 25 dla celów elektronicznego przesyłania zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych.

ROZDZIAŁ VI

Plany zarządzania ryzykiem

Artykuł 30

Zawartość planu zarządzania ryzykiem

1. Plan zarządzania ryzykiem ustanowiony przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zawiera następujące elementy:

- identyfikację lub określenie profilu bezpieczeństwa danych produktów leczniczych;
- wskazówkę, w jaki sposób określić nieznanne jeszcze aspekty profilu bezpieczeństwa danych produktów leczniczych;
- dokumentację dotyczącą środków mających na celu zapobieganie lub minimalizację ryzyka związanego z produktem leczniczym, w tym ocenę skuteczności tych interwencji;
- dokumentację zobowiązań nałożonych jako warunek wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, z których należy się wywiązać po jego uzyskaniu.

2. Produkty zawierające tę samą substancję czynną i należące do tego samego posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu mogą zostać objęte, w stosownych przypadkach, jednym planem zarządzania ryzykiem.

3. W przypadku odniesienia w planie zarządzania ryzykiem do badań prowadzonych po dopuszczeniu produktu do obrotu należy wskazać, czy badania są wszczęte, kierowane lub finansowane

przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dobrowolnie, czy też na podstawie zobowiązań nałożonych przez właściwe organy krajowe, Agencję lub Komisję. Wszystkie zobowiązania nałożone po udzieleniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powinny zostać ujęte w streszczeniu planu zarządzania ryzykiem wraz z odpowiednim harmonogramem.

Artykuł 31

Streszczenie planu zarządzania ryzykiem

1. Krótki opis planu zarządzania ryzykiem, który udostępnia się publicznie, zgodnie z art. 106 lit. c) dyrektywy 2001/83/WE i art. 26 ust. 1 lit. c) rozporządzenia (WE) nr 726/2004, obejmuje kluczowe elementy planu zarządzania ryzykiem, ze szczególnym naciskiem na działania związane z minimalizacją ryzyka oraz w odniesieniu do specyfikacji bezpieczeństwa danego produktu leczniczego, istotne informacje na temat potencjalnych i rozpoznanych kategorii ryzyka, jak również kwestie, które nie zostały jeszcze wyjaśnione.

2. W przypadku gdy plan zarządzania ryzykiem dotyczy więcej niż jednego produktu leczniczego, dla każdego produktu leczniczego należy opracować odrębne streszczenie planu zarządzania ryzykiem.

Artykuł 32

Aktualizacje planu zarządzania ryzykiem

1. W momencie gdy posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu aktualizuje plan zarządzania ryzykiem, przedkłada on, w stosownych przypadkach, zaktualizowany plan zarządzania ryzykiem do właściwych organów krajowych lub Agencji. Po uzyskaniu zgody właściwych organów krajowych lub Agencji, w stosownych przypadkach, posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu może ograniczyć przedłożenie zaktualizowanego planu tylko do odpowiednich modułów podlegających aktualizacji. W stosownych przypadkach posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przedkłada właściwym organom lub Agencji zaktualizowaną skróconą wersję planu zarządzania ryzykiem.

2. Każde przedłożenie planu zarządzania ryzykiem musi być opatrzone niepowtarzalnym numerem wersji oraz datą.

Artykuł 33

Format planu zarządzania ryzykiem

Plan zarządzania ryzykiem opracowuje się według formatu określonego w załączniku I.

ROZDZIAŁ VII

Okresowe raporty o bezpieczeństwie

Artykuł 34

Zawartość okresowych raportów o bezpieczeństwie

1. Okresowy raport o bezpieczeństwie opiera się na wszystkich dostępnych danych, ze szczególnym uwzględnieniem nowych informacji pojawiających się w okresie od momentu zamknięcia zbierania danych ostatniego okresowego raportu o bezpieczeństwie.

2. Okresowe raporty o bezpieczeństwie przedstawiają dokładne szacunki liczebności populacji poddanej leczeniu produktem leczniczym, w tym wszelkie dane odnoszące się do wielkości sprzedaży i wydawanych recept. Szacunki dotyczące ekspozycji powinna uzupełniać analiza jakościowa i ilościowa rzeczywistego stosowania produktu leczniczego, w tym sposób, w jaki może się ono różnić od wskazanego stosowania w oparciu o wszystkie dane będące w dyspozycji posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, w tym wyniki badań obserwacyjnych lub badań dotyczących użycia produktu leczniczego.

3. Okresowy raport o bezpieczeństwie zawiera wyniki ocen skuteczności działań związanych z minimalizacją ryzyka istotnych dla oceny ryzyka i korzyści.

4. Posiadacze pozwolenia na dopuszczenie do obrotu nie są zobowiązani do systematycznego przedstawiania w okresowych raportach o bezpieczeństwie szczegółowych wykazów pojedynczych przypadków, w tym opisów przypadków. Załączają oni jednak takie opisy przypadków w odpowiedniej sekcji okresowych raportów o bezpieczeństwie odnoszącej się do oceny ryzyka, jeżeli stanowią one integralną część analizy naukowej sygnału lub zagrożeń dla bezpieczeństwa w odpowiedniej sekcji oceny ryzyka.

5. W oparciu o ocenę danych zbiorczych dotyczących bezpieczeństwa oraz analizę stosunku korzyści do ryzyka, posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu podsumowuje okresowy raport o bezpieczeństwie wnioskiem dotyczącym potrzeby zmian lub działań, w tym wpływu na zatwierdzone charakterystyki produktów leczniczych dla produktów, których dotyczy okresowy raport o bezpieczeństwie.

6. O ile nie wskazano inaczej w wykazie unijnych dat referencyjnych i częstotliwości składania, o którym mowa w art. 107c dyrektywy 2001/83/WE, lub o ile nie ustalono inaczej z właściwymi organami krajowymi lub, w stosownych przypadkach, Agencją dla wszystkich produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną i zatwierdzanych dla jednego posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu można opracować jeden okresowy raport o bezpieczeństwie. Okresowy raport o bezpieczeństwie obejmuje wszystkie wskazania, drogi podania, postaci i schematy dawkowania, niezależnie od tego, czy produkty dopuszczone są pod różnymi nazwami i poprzez oddzielne procedury. W stosownych przypadkach dane odnoszące się do konkretnego wskazania, postaci, drogi podania lub schematu dawkowania powinny być przedstawione w odrębnej sekcji okresowego raportu o bezpieczeństwie, a wszystkie problemy dotyczące bezpieczeństwa powinny zostać odpowiednio opisane.

7. O ile nie wskazano inaczej w wykazie unijnych dat referencyjnych i częstotliwości składania raportów, o czym mowa w art. 107c dyrektywy 2001/83/WE, jeśli substancja, o której mowa w okresowym raporcie o bezpieczeństwie, dopuszczona jest również jako składnik ustalonego połączenia produktów leczniczych, posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przedstawia odrębne okresowe raporty o bezpieczeństwie dla połączenia substancji czynnych dopuszczonych dla tego samego posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, zawierające odniesienia do okresowych raportów o bezpieczeństwie dla pojedynczych substancji, lub dostarcza dane dla połączenia substancji w ramach jednego z okresowych raportów o bezpieczeństwie dla pojedynczych substancji.

Artykuł 35

Format okresowych raportów o bezpieczeństwie

1. Okresowe raporty o bezpieczeństwie w formie elektronicznej przedkładane są zgodnie z załącznikiem II.
2. Agencja może opublikować wzory modułów przedstawionych w załączniku II.

ROZDZIAŁ VIII

Badania dotyczące bezpieczeństwa przeprowadzane po wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Artykuł 36

Zakres

1. Rozdział ten ma zastosowanie do nieinterwencyjnych badań dotyczących bezpieczeństwa przeprowadzanych po wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, wszczynanych, kierowanych lub finansowanych przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na podstawie zobowiązań nałożonych przez właściwy organ krajowy, Agencję lub Komisję zgodnie z art. 21a i 22a dyrektywy 2001/83/WE oraz art. 10 i 10a rozporządzenia (WE) nr 726/2004.

2. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przedkłada protokół badania, streszczenie końcowego raportu z badania oraz raport końcowy z badania, przedłożone zgodnie z art. 107n i 107p dyrektywy 2001/83/WE, w języku angielskim, z wyjątkiem badań przeprowadzanych tylko w jednym państwie członkowskim i wymaganych na podstawie art. 22a dyrektywy 2001/83/WE. W przypadku takich badań posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przedkłada tłumaczenie na język angielski tytułu i streszczenia protokołu badania oraz tłumaczenie na język angielski streszczenia raportu końcowego z badania.

3. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dopilnowuje, aby wszystkie informacje dotyczące badania były rejestrowane i przechowywane w taki sposób, aby umożliwić rzetelne przekazywanie danych, ocenę i weryfikację informacji, a także zapewnia poufność danych dotyczących uczestników badań. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dopilnowuje, aby zbiór danych analitycznych i programy statystyczne stosowane do generowania danych zawartych w raporcie końcowym z badania przechowywane były w formie elektronicznej i udostępniane na potrzeby audytu i inspekcji.

4. Agencja może opublikować odpowiednie wzory protokołu, streszczenia i raportu końcowego z badania.

Artykuł 37

Definicje

Do celów niniejszego rozdziału stosuje się następujące definicje:

- 1) „rozpoczęcie gromadzenia danych” oznacza datę, od której po raz pierwszy rejestrowane są informacje na temat pierwszego uczestnika badania w zestawie danych badania lub, w przypadku wtórnego wykorzystywania danych, oznacza datę, rozpoczęcia pozyskiwania danych;
- 2) „zakończenie gromadzenia danych” oznacza datę, od której całkowicie dostępny jest pierwszy zestaw danych analitycznych.

Artykuł 38

Format badań dotyczących bezpieczeństwa przeprowadzanych po wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Protokoły, streszczenia i raporty końcowe nieinterwencyjnych badań dotyczących bezpieczeństwa przeprowadzanych po wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przedkłada się zgodnie z załącznikiem III.

ROZDZIAŁ IX

Postanowienia końcowe*Artykuł 39***Ochrona danych**

Niniejsze rozporządzenie stosuje się bez uszczerbku dla obowiązków właściwych organów krajowych oraz posiadaczy pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dotyczących przetwarzania przez nie danych osobowych na mocy dyrektywy 95/46/WE lub dla obowiązków Agencji dotyczących przetwarzania przez nią danych osobowych na mocy rozporządzenia (WE) nr 45/2001.

*Artykuł 40***Przepisy przejściowe**

1. Od dnia 1 lipca 2016 r. posiadacze pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, właściwe organy krajowe i Agencja

zobowiązani są do stosowania terminologii, o której mowa w art. 25 lit. c)–g).

2. Artykuł 26 ust. 2 stosuje się od dnia 1 lipca 2016 r.

3. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zobowiązany jest do stosowania formatów i treści, o których mowa w art. 29–38, od dnia 10 stycznia 2013 r.

*Artykuł 41***Wejście w życie i stosowanie**

Niniejsze rozporządzenie wchodzi w życie dwudziestego dnia po jego opublikowaniu w *Dzienniku Urzędowym Unii Europejskiej*.

Niniejsze rozporządzenie stosuje się od dnia 10 lipca 2012 r.

Niniejsze rozporządzenie wiąże w całości i jest bezpośrednio stosowane we wszystkich państwach członkowskich.

Sporządzono w Brukseli dnia 19 czerwca 2012 r.

W imieniu Komisji
José Manuel BARROSO
Przewodniczący

ZAŁĄCZNIK I

Plany zarządzania ryzykiem*Format planu zarządzania ryzykiem*

Plan zarządzania ryzykiem składa się z następujących modułów:

- Część I: Ogólne informacje o produkcie
- Część II: Specyfikacja dotycząca bezpieczeństwa
- Moduł SI: Epidemiologia wskazań i populacje docelowe
 - Moduł SII: Część niekliniczna specyfikacji dotyczącej bezpieczeństwa
 - Moduł SIII: Ekspozycja w badaniach klinicznych
 - Moduł SIV: Populacja nieobjęta badaniami klinicznymi
 - Moduł SV: Doświadczenia zebrane po wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu
 - Moduł SVI: Dodatkowe wymogi UE dotyczące opisu bezpieczeństwa stosowania produktu
 - Moduł SVII: Zidentyfikowane i potencjalne rodzaje ryzyka
 - Moduł SVIII: Streszczenie danych dotyczących bezpieczeństwa
- Część III: Plan nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (w tym badania dotyczące bezpieczeństwa przeprowadzane po wydaniu pozwolenia)
- Część IV: Plany badań skuteczności przeprowadzanych po wydaniu pozwolenia
- Część V: Środki minimalizacji ryzyka (w tym ocena skuteczności działań minimalizacji ryzyka)
- Część VI: Krótki opis planu zarządzania ryzykiem
- Część VII: Załączniki
-

ZAŁĄCZNIK II

Format elektronicznych okresowych raportów o bezpieczeństwie

Okresowe raporty o bezpieczeństwie składają się z następujących modułów:

Część I Strona tytułowa, w tym podpis

Część II Streszczenie

Część III Spis treści

1. Wprowadzenie
2. Przegląd informacji o stanie rejestracji produktów na świecie
3. Działania podjęte ze względów bezpieczeństwa w okresie objętym raportem
4. Zmiany w zakresie referencyjnych informacji o bezpieczeństwie
5. Szacowana ekspozycja i sposób stosowania
 - 5.1. Łączna ekspozycja uczestnika w badaniach klinicznych
 - 5.2. Łączna oraz okresowa ekspozycja uczestników po wydaniu pozwolenia
6. Dane w postaci zestawień zbiorczych
 - 6.1. Informacja referencyjna
 - 6.2. Sumaryczne zestawienia zbiorcze z badań klinicznych dotyczące poważnych zdarzeń niepożądanych
 - 6.3. Sumaryczne i okresowe zestawienia zbiorcze danych uzyskanych po wprowadzeniu do obrotu
7. Podsumowanie najważniejszych ustaleń z badań klinicznych w okresie objętym raportem
 - 7.1. Zakończone badania kliniczne
 - 7.2. Toczące się badania kliniczne
 - 7.3. Obserwacje długoterminowe
 - 7.4. Inne zastosowania terapeutyczne produktu leczniczego
 - 7.5. Nowe dane dotyczące bezpieczeństwa w odniesieniu do terapii skojarzonych
8. Informacje uzyskane z badań nieinterwencyjnych
9. Informacje z innych badań klinicznych oraz innych źródeł
10. Dane niekliniczne
11. Informacje z piśmiennictwa fachowego
12. Inne okresowe raporty
13. Brak skuteczności w kontrolowanych badaniach klinicznych
14. Najnowsze informacje (dane „z ostatniej chwili”)

15. Przegląd sygnałów: nowo zidentyfikowanych, będących w trakcie oceny i ocenionych
 16. Ocena sygnału i ryzyka
 - 16.1. Podsumowanie zagadnień dotyczących bezpieczeństwa
 - 16.2. Ocena sygnału
 - 16.3. Ocena ryzyka i nowych informacji
 - 16.4. Charakterystyka ryzyka
 - 16.5. Skuteczność narzędzi minimalizacji ryzyka (jeżeli dotyczy)
 17. Ocena korzyści
 - 17.1. Istotne dane dotyczące skuteczności i efektywności
 - 17.2. Nowe informacje na temat skuteczności i efektywności
 - 17.3. Charakterystyka korzyści
 18. Całościowa ocena stosunku korzyści do ryzyka dla zatwierdzonych wskazań
 - 18.1. Naświetlenie problemów związanych z korzyścią i ryzykiem terapii – zapotrzebowanie medyczne i istotne terapie alternatywne
 - 18.2. Ocena stosunku korzyści do ryzyka
 19. Wnioski oraz działania
 20. Załączniki do okresowych raportów o bezpieczeństwie
-

ZAŁĄCZNIK III

Protokoły, streszczenia i raporty końcowe z badań dotyczących bezpieczeństwa przeprowadzanych po wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu1. *Format protokołu badań*

1. Tytuł: tytuł o charakterze informacyjnym zawierający powszechnie używany termin określający typ badania i produkt leczniczy, substancję lub kategorię leków oraz podtytuł zawierający numer wersji oraz datę ostatniej wersji.
2. Posiadacz pozwolenia na wprowadzenie do obrotu.
3. Strony odpowiedzialne, w tym wykaz wszystkich współpracujących instytucji i innych ośrodków prowadzących badania.
4. Streszczenie: odrębne zestawienie protokołu badań składające się z następujących części:
 - a) tytułu z podtytułami, w tym wersja i data protokołu oraz nazwisko i afiliacja głównego autora;
 - b) uzasadnienie i dostępne dane;
 - c) pytania badawcze i cele badania;
 - d) schemat badań;
 - e) populacja;
 - f) zmienne;
 - g) źródła danych;
 - h) zakres badania;
 - i) analiza danych;
 - j) kluczowe etapy.
5. Zmiany i aktualizacje: wszelkie istotne zmiany i aktualizacja protokołu badań po rozpoczęciu gromadzenia danych, w tym uzasadnienie zmiany lub aktualizacji, datę zmiany, odniesienie do punktu protokołu, w której zmiana została dokonana.
6. Kluczowe etapy: tabela planowanych terminów dla następujących etapów kluczowych:
 - a) rozpoczęcie gromadzenia danych;
 - b) zakończenie gromadzenia danych;
 - c) sprawozdania z postępów badania, o których mowa w art. 107m ust. 5 dyrektywy 2001/83/WE;
 - d) raporty cząstkowe z wyników badań, jeżeli dotyczy;
 - e) końcowy raport z wyników badania.
7. Uzasadnienie i naświetlenie problemu: opis zagrożeń bezpieczeństwa, profil bezpieczeństwa lub środki zarządzania ryzykiem, które stanowiły podstawę do zobowiązania do przeprowadzenia badań w celu przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.
8. Zagadnienia i cele badania zgodnie z decyzją właściwego organu krajowego, który nałożył obowiązek przeprowadzenia badania.
9. Metody badawcze: opis metod badawczych, w tym:
 - a) schemat badania;
 - b) dane o badaniu: populacja objęta badaniem określana w kategoriach osób, miejsca, czas trwania i kryteriów wyboru, w tym uzasadnienie kryteriów włączenia i wyłączenia. W przypadku próby badawczej z populacji źródłowej dostarcza się opis populacji źródłowej i dane szczegółowe dotyczące metod określania próby badawczej. W przypadku gdy formą badania jest przegląd systemowy lub metaanaliza, określa się kryteria wyboru i selekcji badań;
 - c) zmienne;

- d) źródła danych: strategia i źródła danych dla ustalania ekspozycji, wyniki i pozostałe zmienne istotne do celów badania. W przypadku gdy badanie wykorzystuje istniejące źródła danych, takie jak elektroniczna dokumentacja medyczna, w sprawozdaniu uwzględnia się wszelkie informacje dotyczące ważności zapisywania i kodowania danych. W przypadku przeglądu systemowego lub metaanalizy opisuje się strategię wyszukiwania i procedury oraz wszelkie metody potwierdzania danych przez badaczy;
 - e) zakres badania: wszelkie planowane zakresy badań, oczekiwany poziom precyzji, w przypadku szacunków badań i wszelkie obliczenia zakresu badań, które na najmniejszym możliwym poziomie pozwalają wykryć uprzednio zdefiniowany rodzaj ryzyka, posiadający zakładaną moc interpretacyjną;
 - f) zarządzanie danymi;
 - g) analiza danych;
 - h) kontrola jakości;
 - i) ograniczenia metod badawczych.
10. Ochrona osób uczestniczących w badaniach: zabezpieczenia zapewniające zgodność z krajowymi i unijnymi wymogami dotyczącymi zapewnienia dobra i praw osób biorących udział w nieinterwencyjnych badaniach dotyczących bezpieczeństwa przeprowadzanych po wydaniu pozwolenia.
11. Zarządzanie i przekazywanie zgłoszeń o niepożądanych zdarzeniach/działaniach i innych zdarzeniach ważnych z medycznego punktu widzenia podczas prowadzenia badania.
12. Plany dotyczące rozpowszechniania wyników badań i informacji na ich temat
13. Dane referencyjne

2. Format streszczenia raportu końcowego z badań

1. Tytuł, z podtytułami, w tym data streszczenia oraz nazwisko i afiliacja głównego autora
2. Słowa kluczowe (nie więcej niż pięć słów kluczowych wskazujących główne tematy badania)
3. Uzasadnienie i naświetlenie problemu
4. Pytania badawcze i cele badania
5. Schemat badania
6. Dane o badaniu
7. Uczestnicy i zakres badania, w tym informacje na temat uczestników przerywających badanie
8. Zmienne i źródła danych
9. Wyniki
10. Omówienie (w tym, w stosownych przypadkach, ocena wpływu wyników badań na stosunek ryzyka do korzyści produktu)
11. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu
12. Nazwiska i afiliacje głównych badaczy

3. Forma raportu końcowego z badania

1. Tytuł: tytuł zawierający powszechnie używany termin określający typ badania, podtytuły z datą opracowania raportu końcowego oraz nazwisko i afiliacja głównego autora.
2. Streszczenie: odrębne zestawienie zgodnie z postanowieniami pkt 2 niniejszego załącznika.
3. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: nazwa oraz adres posiadacza pozwolenia.
4. Badacze: nazwiska, tytuły, stopnie naukowe, adresy oraz afiliacje głównego badacza oraz wszystkich współbadaczy oraz wykaz wszystkich współpracujących podstawowych instytucji i innych odnośnych ośrodków prowadzących badania.
5. Kluczowe etapy: terminy następujących etapów kluczowych:
 - a) rozpoczęcia gromadzenia danych (planowanych i faktycznych dat);
 - b) zakończenia gromadzenia danych (planowanych i faktycznych dat);
 - c) raport z postępu badania;

- d) raportów okresowych/częstkowych z wyników badania, w stosownych przypadkach;
 - e) końcowego raportu z badania (dat planowanych i faktycznych);
 - f) pozostałych ważnych etapów kluczowych odnoszących się do badania, w tym daty rejestracji badania w elektronicznym rejestrze badań.
6. Uzasadnienie i naświetlenie problemu: opis potencjalnych zagrożeń, z powodu których wszczęto badanie i krytyczny przegląd odpowiednich zarówno opublikowanych, jak i niepublikowanych danych, w celu oceny, jakich istotnych danych dostarczy planowane badanie oraz jakie luki w stanie wiedzy badanie ma uzupełnić.
7. Zagadnienia i cele badania.
8. Zmiany i aktualizacje protokołu: wykaz wszelkich istotnych zmian i aktualizacji wstępnego protokołu badań po rozpoczęciu gromadzenia danych, w tym uzasadnienie każdej zmiany lub aktualizacji.
9. Metody badawcze
- 9.1. Typ badań: główne elementy typu badań oraz uzasadnienie tego wyboru.
- 9.2. Dane o badaniu: warunki, lokalizacja oraz odpowiednie dane na potrzeby badania, obejmujące również rekrutację, działania następcze oraz gromadzenie danych. W przypadku przeglądu systemowego lub metaanalizy – główne tematy badania zastosowane jako kryteria selekcji, z uzasadnieniem.
- 9.3. Badana populacja: dowolna populacja źródłowa i kryteria selekcji w odniesieniu do badanej populacji. Należy przedstawić źródła i metody w odniesieniu do wyboru uczestników, w tym, w stosownych przypadkach, metody oceny danego przypadku, jak również liczbę osób i przyczyny, dla których przerwały udział w badaniach.
- 9.4. Zmienne: wszystkie wyniki, ekspozycje, predykatory, potencjalne czynniki zakłócające oraz modyfikujące, w tym definicje operacyjne. W stosownych przypadkach należy przedstawić kryteria diagnostyczne.
- 9.5. Źródła danych i pomiary: dla każdej istotnej zmiennej, źródła danych i szczegóły metodologii oceny i pomiaru. W przypadku gdy badanie wykorzystuje istniejące źródła danych, takie jak elektroniczna dokumentacja medyczna, w sprawozdaniu uwzględnia się wszelkie informacje dotyczące ważności zapisywania i kodowania danych. W przypadku przeglądu systematycznego lub metaanalizy – opis wszystkich źródeł informacji, strategii wyszukiwania, metod doboru badań, metod gromadzenia danych i wszelkich procesów uzyskiwania lub potwierdzenia danych od badaczy.
- 9.6. Obciążenie (bias).
- 9.7. Zakres badań: zakres badań, uzasadnienie każdego obliczenia zakresu badań i metod dla osiągnięcia przewidywanego zakresu badania.
- 9.8. Transformacja danych: przekształcenia, obliczenia lub operacje na danych, w tym sposób przetwarzania danych w analizie, wyboru grupowania danych i uzasadnienia tych wyborów.
- 9.9. Metody statystyczne: opis następujących elementów:
- a) głównych wskaźników sumarycznych;
 - b) wszystkich metod statystycznych mających zastosowanie do badania;
 - c) wszystkich metod badania podgrup i interakcji;
 - d) strategii w odniesieniu do brakujących danych;
 - e) analizy wrażliwości;
 - f) wszelkich zmian w planie analizy danych zawartych w protokole badań, w tym uzasadnienie tej zmiany.
- 9.10. Kontrola jakości: mechanizmy zapewniające jakość i spójność danych.
10. Wyniki zawierające poniższe podpunkty:
- 10.1. Uczestnicy: liczba badanych na każdym etapie badania. W przypadku przeglądu systematycznego lub metaanalizy – liczba przeanalizowanych badań, ocenionych pod kątem kwalifikowalności i uwzględnionych w przeglądzie z podaniem przyczyn wyłączenia z badania na każdym etapie.
- 10.2. Dane opisowe: charakterystyka uczestników badania, informacje o ekspozycji i potencjalnych czynnikach zakłócających oraz liczba uczestników z brakującymi danymi. W przypadku przeglądu systematycznego lub metaanalizy – charakterystyka każdego badania, z którego pobrano dane.

- 10.3. Dane końcowe: liczby badanych w podziale na kategorie głównych wyników.
 - 10.4. Główne wyniki: nieskorygowane dane szacunkowe oraz, w stosownych przypadkach, dane szacunkowe po skorygowaniu czynników zakłócających i ich dokładność. W stosownych przypadkach, szacunki dotyczące ryzyka względnego powinny zostać przekształcone na szacunki dotyczące ryzyka bezwzględnego dla znaczącego okresu.
 - 10.5. Pozostałe analizy.
 - 10.6. Zdarzenia i działania niepożądane.
 11. Omówienie
 - 11.1. Wyniki kluczowe: wyniki kluczowe w odniesieniu do celów badania, uprzednie badania, potwierdzające i sprzeczne z ustaleniami zakończonego badania dotyczącego bezpieczeństwa po wydaniu pozwolenia, a także, w stosownych przypadkach, wpływ wyników na bilans ryzyka i korzyści produktu.
 - 11.2. Ograniczenia: ograniczenia badania, uwzględniając okoliczności, które mogły mieć wpływ na jakość lub spójność danych, ograniczenia metodologii badawczej i metod stosowanych w celu ich rozwiązania, źródła potencjalnych błędów i niedokładności danych oraz zatwierdzanie zdarzeń. Należy omówić zarówno ukierunkowanie, jak i zakres potencjalnych obciążeń (bias).
 - 11.3. Interpretacja: interpretacja wyników, biorąc pod uwagę cele, ograniczenia, wielokrotność analiz, wyniki z podobnych badań i inne odpowiednie dowody.
 - 11.4. Możliwość uogólnienia.
 12. Dane referencyjne.
-