REGOLAMENTO DI ESECUZIONE (UE) 2025/1466 DELLA COMMISSIONE

del 22 luglio 2025

che modifica il regolamento di esecuzione (UE) n. 520/2012 della Commissione, relativo allo svolgimento delle attività di farmacovigilanza previste dal regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio e dalla direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio

(Testo rilevante ai fini del SEE)

LA COMMISSIONE EUROPEA,

visto il trattato sul funzionamento dell'Unione europea,

visto il regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 31 marzo 2004, che istituisce procedure dell'Unione per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano, e che istituisce l'Agenzia europea per i medicinali ([1]), in particolare l'articolo 87 *bis*,

vista la direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano ([2]), in particolare l'articolo 108,

considerando quanto segue:

(1) Il regolamento di esecuzione (UE) n. 520/2012 della Commissione ([3]) stabilisce alcune misure di esecuzione per lo svolgimento delle attività di farmacovigilanza. Alla luce dell'esperienza pratica nell'applicazione di tale regolamento di esecuzione, del progresso tecnico e scientifico e dell'armonizzazione internazionale in materia di farmacovigilanza, è opportuno rivedere detto regolamento garantendo nel contempo lo stesso livello di tutela della salute pubblica.

(2) Il regolamento di esecuzione (UE) n. 520/2012 stabilisce, tra l'altro, il contenuto del fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza. Per evitare inutili oneri amministrativi per i richiedenti e le autorità competenti, nel fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza dovrebbero essere documentate solo deviazioni significative dalle procedure di farmacovigilanza, il loro impatto e la loro gestione fino alla risoluzione.

(3) I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio possono affidare a terzi talune attività del sistema di farmacovigilanza, ad esempio a fornitori di servizi specializzati. Qualora i compiti di farmacovigilanza siano stati affidati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio a un terzo (o da quest'ultimo a un altro terzo), dovrebbero essere chiaramente documentati gli accordi di delega, le responsabilità di ciascuna parte e le disposizioni relative a audit e ispezioni. I terzi dovrebbero accettare di essere sottoposti ad audit da parte o per conto dei titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio e di essere sottoposti ad ispezione da parte delle autorità competenti affinché possa essere garantita e verificata la conformità riguardo a tutti gli aspetti del sistema di farmacovigilanza.

(4) I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio devono istituire sistemi di qualità per lo svolgimento delle attività di farmacovigilanza a norma dell'articolo 8, paragrafo 1, del regolamento di esecuzione (UE) n. 520/2012. Conformemente all'articolo 13 del suddetto regolamento, tali sistemi di qualità devono essere sottoposti ad audit. Al fine di garantire una maggiore efficienza degli audit, il loro contenuto dovrebbe essere ulteriormente definito nel presente regolamento. I terzi cui sono stati affidati in tutto o in parte compiti di farmacovigilanza per conto dei titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio o congiuntamente ad essi dovrebbero essere sottoposti ad audit da parte o per conto del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e possono essere sottoposti ad ispezione da parte delle autorità competenti, indipendentemente dal fatto che tale obbligo sia menzionato o meno nell'affidamento a terzi. È importante che gli affidatari conoscano chiaramente i loro obblighi, che dovrebbero essere indicati nell'affidamento a terzi; tuttavia le carenze di un affidamento a terzi non dovrebbero incidere sullo svolgimento di audit e ispezioni.

([1]) GU L 136 del 30.4.2004, pag. 1, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2004/726/oj.
([2]) GU L 311 del 28.11.2001, pag. 67, ELI: http://data.europa.eu/eli/dir/2001/83/oj.
([3]) Regolamento di esecuzione (UE) n. 520/2012 della Commissione, del 19 giugno 2012, relativo allo svolgimento delle attività di farmacovigilanza previste dal regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio e dalla direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio (GU L 159 del 20.6.2012, pag. 5, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2012/520/oj).

(5) La banca dati Eudravigilance è il sistema per la gestione e l'analisi delle informazioni sulle reazioni avverse ai medicinali autorizzati o in fase di studio nell'ambito di sperimentazioni cliniche. L'Agenzia europea per i medicinali («Agenzia») e le autorità competenti nazionali monitorano costantemente i dati contenuti nella banca dati Eudravigilance. La banca dati è inoltre accessibile ai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio nella misura necessaria per consentire loro di adempiere i propri obblighi in materia di farmacovigilanza. Sulla base dell'esperienza acquisita con il monitoraggio da parte dei titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei dati contenuti nella banca dati Eudravigilance, è opportuno chiarire i requisiti per i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio, compresi quelli relativi alla convalida del segnale e alla successiva notifica all'Agenzia e alle autorità competenti nazionali.

(6) Per agevolare l'interoperabilità dei sistemi, evitare la duplicazione delle attività di codifica riguardanti le stesse informazioni e facilitare lo scambio di informazioni, il presente regolamento tiene conto degli sviluppi delle norme internazionali utilizzate dai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio, dalle autorità competenti nazionali e dall'Agenzia per lo svolgimento delle attività di farmacovigilanza, nonché della necessità di alcuni aggiornamenti terminologici.

(7) Le sospette reazioni avverse a un medicinale sono segnalate alla banca dati Eudravigilance mediante rapporti di sicurezza su casi individuali. I rapporti dovrebbero essere per quanto possibile completi; tuttavia, per garantire un certo grado di standardizzazione dei rapporti, dovrebbero applicarsi in tutti i casi obblighi minimi di notifica.

(8) Per migliorare i riferimenti alla letteratura nei rapporti di sicurezza su casi individuali, quando segnalano sospette reazioni avverse gli Stati membri e i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio dovrebbero fornire il digital object identifier (DOI), se disponibile.

(9) Al fine di chiarire e rafforzare il contenuto dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza, questi ultimi dovrebbero includere aggiornamenti sull'attuazione delle misure di minimizzazione dei rischi.

(10) Le autorità competenti nazionali, l'Agenzia o la Commissione, se nutrono preoccupazioni in merito alla sicurezza di un medicinale, possono obbligare il titolare di un'autorizzazione all'immissione in commercio ad intraprendere, gestire e finanziare studi sulla sicurezza post-autorizzazione non interventistici. Affinché detti studi siano trasparenti, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrebbe iscriverli nel registro elettronico degli studi post-autorizzazione gestito dall'Agenzia.

(11) È pertanto opportuno modificare di conseguenza il regolamento di esecuzione (UE) n. 520/2012,

(12) Le misure di cui al presente regolamento sono conformi al parere del comitato permanente dei medicinali per uso umano,

HA ADOTTATO IL PRESENTE REGOLAMENTO:

Articolo 1

Il regolamento di esecuzione (UE) n. 520/2012 è così modificato:

1) all'articolo 2, il punto 2 è sostituito dal seguente:

2) «una descrizione della struttura organizzativa del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, con l'elenco dei siti in cui sono svolte le seguenti attività di farmacovigilanza: raccolta e valutazione dei rapporti di sicurezza su casi individuali, introduzione dei casi nella base dati sulla sicurezza, produzione del rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza, identificazione e analisi dei segnali, elaborazione, attuazione e mantenimento del piano di gestione dei rischi, gestione degli studi pre e post-autorizzazione e gestione delle variazioni delle indicazioni di sicurezza dei termini di un'autorizzazione all'immissione in commercio;»;

2) all'articolo 4, il paragrafo 3 è sostituito dal seguente:

«3. Le deviazioni importanti o critiche dalle procedure di farmacovigilanza, il loro impatto e la loro gestione sono documentati nel fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza fino alla loro risoluzione.»;

3) all'articolo 6 sono aggiunti i paragrafi 3 e 4 seguenti:

«3. Fatti salvi il paragrafo 1, seconda frase, e l'articolo 11, paragrafo 2, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio include negli affidamenti a terzi i seguenti elementi:

a) una chiara descrizione dei ruoli e delle responsabilità dei terzi cui sono affidate le attività di farmacovigilanza;

b) l'obbligo per i terzi di scambiare dati sulla sicurezza con il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e il metodo di scambio dei dati sulla sicurezza, se del caso;

c) disposizioni relative al processo di ispezione e di audit dei terzi;

d) l'obbligo per i terzi di accettare di essere sottoposti ad audit da parte o per conto del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e di essere sottoposti ad ispezione da parte delle autorità competenti.

Il presente paragrafo si applica mutatis mutandis ai terzi che affidano a terzi i compiti loro affidati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

4. I terzi non affidano a terzi alcun compito di farmacovigilanza loro assegnato dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio senza il consenso scritto del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.»;

4) all'articolo 11, paragrafo 1, la lettera d) è sostituita dalla seguente:

«d) la qualità, l'integrità e la completezza delle informazioni sui rischi dei medicinali comunicate, comprese le procedure per evitare le doppie comunicazioni;»;

5) l'articolo 13 è così modificato:

a) il paragrafo 1 è sostituito dal seguente:

«1. I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio effettuano con periodicità regolare audit basati sui rischi del sistema di qualità per assicurarne la conformità ai requisiti di cui agli articoli 8, 10, 11 e 12 e per determinarne l'efficacia. Gli audit, singolarmente o collettivamente, contemplano tutte le attività di farmacovigilanza per un periodo definito e verificano la conformità di dette attività alle politiche, ai processi e alle procedure del sistema di qualità. Gli audit sono effettuati da persone che non hanno implicazioni o responsabilità dirette nelle questioni o nei processi oggetto dell'audit.»;

b) è aggiunto il paragrafo 1 *bis* seguente:

«1 *bis*.I terzi cui sono stati affidati, in tutto o in parte, compiti di farmacovigilanza per conto dei titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio o congiuntamente ad essi sono sottoposti ad audit da parte o per conto dei titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio tenendo conto del rischio dell'attività affidata e possono essere sottoposti ad ispezione da parte delle autorità competenti, anche se l'obbligo di cui all'articolo 6, paragrafo 3, non è ancora stato incluso nell'affidamento a terzi.»;

6) all'articolo 17, il paragrafo 1 è sostituito dal seguente:

«1. Le autorità competenti nazionali e l'Agenzia effettuano con periodicità regolare, secondo una metodologia comune, audit basati sui rischi del sistema di qualità per assicurarne la conformità ai requisiti di cui agli articoli 8, 14, 15 e 16 e per determinarne l'efficacia. Gli audit coprono un periodo definito e verificano la conformità delle pertinenti attività di farmacovigilanza oggetto dell'audit alle politiche, ai processi e alle procedure del sistema di qualità.»;

7) all'articolo 18, i paragrafi 2 e 3 sono sostituiti dai seguenti:

«2. I titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio monitorano i dati disponibili nella banca dati Eudravigilance e li utilizzano unitamente a dati provenienti da altre fonti disponibili.

3. Le autorità competenti nazionali e l'Agenzia assicurano il monitoraggio continuo della banca dati Eudravigilance, con una frequenza proporzionale al rischio individuato, ai rischi potenziali e alla necessità di ulteriori informazioni.»;

8) all'articolo 19, paragrafo 1, il terzo comma è sostituito dal seguente:

«Ai fini del monitoraggio dei dati della banca dati Eudravigilance, sono considerati solo i segnali relativi a una sospetta reazione avversa.»;

9) all'articolo 21, il paragrafo 2 è soppresso;

10) all'articolo 21, i paragrafi 3 e 4 sono sostituiti dai seguenti:

«3. Se è considerata necessaria un'ulteriore analisi di un segnale convalidato da un'autorità competente nazionale o dall'Agenzia, tale segnale è confermato al più presto ed entro trenta giorni dal suo ricevimento nel modo seguente:

a) se il segnale riguarda un medicinale autorizzato a norma della direttiva 2001/83/CE, è confermato dall'autorità competente di uno Stato membro in cui il medicinale è commercializzato o da uno Stato membro leader o co-leader nominato a norma dell'articolo 22, paragrafo 1;

b) se il segnale riguarda un medicinale autorizzato a norma del regolamento (CE) n. 726/2004, è confermato dall'Agenzia in collaborazione con gli Stati membri.

Nell'analizzare il segnale convalidato, le autorità competenti nazionali e l'Agenzia possono tener conto di altre informazioni disponibili sul medicinale.

Se la validità del segnale non è confermata, è prestata particolare attenzione ai segnali non confermati riguardanti un medicinale nel caso in cui tali segnali siano seguiti da nuovi segnali riguardanti lo stesso medicinale.

4. Fatto salvo il paragrafo 3, le autorità competenti nazionali e l'Agenzia convalidano e confermano i segnali che hanno rilevato nel corso del loro monitoraggio continuo della banca dati Eudravigilance.»;

11) all'articolo 23 il secondo comma è sostituito dal seguente:

«L'Agenzia fornisce inoltre un adeguato sostegno per l'utilizzo della banca dati Eudravigilance da parte dei titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio.»;

12) all'articolo 25, i paragrafi 1 e 2 sono sostituiti dai seguenti:

«1. Per la classificazione, il reperimento, la presentazione, la valutazione dei rischi e dei benefici, lo scambio elettronico e la comunicazione di informazioni relative alla farmacovigilanza e ai medicinali, gli Stati membri, i titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio e l'Agenzia utilizzano la seguente terminologia:

a) il *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA), compilato dal Consiglio internazionale sull'armonizzazione dei requisiti tecnici per la registrazione di medicinali per uso umano (*International Council on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* - ICH), materia multidisciplinare M1;

b) gli elenchi dei termini standard pubblicati dalla commissione per la farmacopea europea;

c) la terminologia della norma EN ISO 11615:2017 «Informatica medica - Identificazione dei prodotti medicinali (IDMP) - Elementi e strutture dei dati per l'identificazione univoca e lo scambio di informazioni sui prodotti medicinali regolamentati»;

d) la terminologia della norma EN ISO 11616:2017 «Informatica medica - Identificazione dei prodotti medicinali (IDMP) - Elementi e strutture dei dati per l'identificazione univoca e lo scambio di informazioni sui prodotti farmaceutici regolamentati»;

e) la terminologia della norma EN ISO 11238:2018 «Informatica medica - Identificazione dei prodotti medicinali (IDMP) - Elementi e strutture dei dati per l'identificazione univoca e lo scambio di informazioni regolamentate sui principi attivi»;

f) la terminologia della norma EN ISO 11239:2023 «Informatica medica - Identificazione dei prodotti medicinali (IDMP) - Strutture e caratteristiche dei dati elementari per l'identificazione univoca e lo scambio di informazioni regolamentate sui dosaggi, forme farmaceutiche, unità di presentazione, vie di somministrazione e imballaggi»;

g) la terminologia della norma EN ISO 11240:2012 «Informatica sanitaria - Identificazione dei prodotti medicinali (IDMP) - Strutture e caratteristiche dei dati elementari per l'identificazione univoca e lo scambio delle unità di misura».

2. Gli Stati membri, le autorità competenti nazionali o i titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio chiedono al Consiglio internazionale sull'armonizzazione dei requisiti tecnici per la registrazione dei medicinali per uso umano, alla commissione per la farmacopea europea, al Comitato europeo di normazione o all'Organizzazione internazionale per la standardizzazione di aggiungere, se necessario, un nuovo termine alla terminologia di cui al paragrafo 1. In tal caso, ne informano l'Agenzia.»;

13) l'articolo 26 è così modificato:

a) al paragrafo 1, la lettera a) è sostituita dalla seguente:

«a) XEVPRM (*Extended Eudravigilance Medicinal Product Report Message*), o un altro formato concordato per la trasmissione elettronica di informazioni su tutti i medicinali per uso umano autorizzati nell'Unione in conformità all'articolo 57, paragrafo 2, secondo comma, del regolamento (CE) n. 726/2004, pubblicato dall'Agenzia;»;

b) il paragrafo 2 è sostituito dal seguente:

«2. Ai fini del paragrafo 1, le autorità competenti nazionali, i titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio e l'Agenzia utilizzano i formati e le norme seguenti:

a) EN ISO/HL7 27953-2:2011 «Informatica sanitaria – Rapporti di sicurezza su casi individuali (ICSRs) in farmacovigilanza – parte 2: Requisiti dei rapporti per i ICSR sui prodotti farmaceutici destinati all'uomo»;

b) EN ISO 11615:2017 «Informatica medica – Identificazione dei prodotti medicinali (IDMP) – Elementi e strutture di dati per l'identificazione univoca e lo scambio di informazioni sui prodotti medicinali regolamentati»;

c) EN ISO 11616:2017 «Informatica medica – Identificazione dei prodotti medicinali (IDMP) – Elementi e strutture di dati per l'identificazione univoca e lo scambio di informazioni sui prodotti farmaceutici regolamentati»;

d) EN ISO 11238:2018 «Informatica medica – Identificazione dei prodotti medicinali (IDMP) – Strutture e caratteristiche dei dati per l'identificazione univoca e lo scambio di informazioni regolamentate sui principi attivi»;

e) EN ISO 11239:2023 «Informatica medica - Identificazione dei prodotti medicinali (IDMP) – Strutture e caratteristiche dei dati elementari per l'identificazione univoca e lo scambio di informazioni regolamentate sui dosaggi, forme farmaceutiche, unità di presentazione, vie di somministrazione e imballaggi»;

f) EN ISO 11240:2012 «Informatica sanitaria – Identificazione dei prodotti medicinali (IDMP) – Strutture e caratteristiche dei dati elementari per l'identificazione univoca e lo scambio delle unità di misura»;»

14) l'articolo 28 è così modificato:

a) al paragrafo 1, il secondo comma è sostituito dal seguente:

«Nell'ambito della notifica, nel rapporto di sicurezza sul caso individuale sono menzionati almeno un segnalatore identificabile, un paziente identificabile, almeno una sospetta reazione avversa e il medicinale o i medicinali in questione.»;

b) il paragrafo 3 è così modificato:

i) la lettera b) è sostituita dalla seguente:

«b) riferimenti alla letteratura secondo lo «stile Vancouver» stabilito dal comitato internazionale dei redattori di riviste mediche (*) per le reazioni avverse segnalate nella letteratura mondiale, con un'ampia sintesi in inglese dell'articolo e, se disponibile, il DOI (digital object identifier);

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

ii) la lettera i) è sostituita dalla seguente:

«i) i medicinali concomitanti, individuati come indicato alla lettera g), non sospettati di essere collegati al verificarsi della reazione avversa e il trattamento precedente con medicinali per il paziente (e per il genitore), se del caso;»;

15) all'articolo 34, il paragrafo 3 è sostituito dal seguente:

«3. Il rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza contiene aggiornamenti sull'attuazione delle misure di minimizzazione dei rischi e i risultati delle valutazioni dell'efficacia delle attività di minimizzazione dei rischi pertinenti per la valutazione dei rischi e dei benefici.»;

16) all'articolo 36 è aggiunto il seguente paragrafo 5:

«5. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio inserisce il protocollo di studio, il riassunto del rapporto finale dello studio e il rapporto finale dello studio nel registro elettronico degli studi post-autorizzazione gestito dall'Agenzia. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenta per via elettronica al registro il protocollo di studio prima dell'inizio della raccolta dei dati e il riassunto del rapporto finale dello studio entro un mese dal completamento del rapporto finale dello studio.»;

17) nell'allegato II «Formato dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza», parte III, il punto 16.5 è così modificato:

«16.5. Attuazione delle misure di minimizzazione dei rischi e loro efficacia (se pertinente)»;

18) nell'allegato III «Formato del rapporto finale dello studio», sezione 3, il punto 5, lettera f), è così modificato:

«f) qualsiasi altra tappa importante dello studio, compresa la data di registrazione dello studio nel registro elettronico degli studi post-autorizzazione gestito dall'Agenzia.».

Articolo 2

Entrata in vigore e applicazione

Il presente regolamento entra in vigore il ventesimo giorno successivo alla pubblicazione nella *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea*.

Esso si applica a decorrere dal 12 febbraio 2026.

Tuttavia l'articolo 1, punti 7 e 9, si applica a decorrere dalla data dell'entrata in vigore.

Il presente regolamento è obbligatorio in tutti i suoi elementi e direttamente applicabile in ciascuno degli Stati membri.

Fatto a Bruxelles, il 22 luglio 2025

Per la Commissione
La presidente
Ursula VON DER LEYEN