



2025/1466

23.7.2025

RÈGLEMENT D'EXÉCUTION (UE) 2025/1466 DE LA COMMISSION

du 22 juillet 2025

modifiant le règlement d'exécution (UE) n° 520/2012 sur l'exécution des activités de pharmacovigilance prévues par le règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil et par la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil

(Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)

LA COMMISSION EUROPÉENNE,

vu le traité sur le fonctionnement de l'Union européenne,

vu le règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures de l'Union pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et instituant une Agence européenne des médicaments ⁽¹⁾, et notamment son article 87 *bis*,

vu la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain ⁽²⁾, et notamment son article 108,

considérant ce qui suit:

- (1) Le règlement d'exécution (UE) n° 520/2012 de la Commission ⁽³⁾ établit certaines mesures pour l'exécution des activités de pharmacovigilance. Il convient de réexaminer ce règlement d'exécution à la lumière de l'expérience pratique acquise dans le contexte de son application, des progrès techniques et scientifiques et de l'harmonisation internationale en matière de pharmacovigilance, tout en garantissant le même degré de protection de la santé publique.
- (2) Le règlement d'exécution (UE) n° 520/2012 définit, entre autres, le contenu du dossier permanent du système de pharmacovigilance. Afin d'éviter une charge administrative inutile aux demandeurs et aux autorités compétentes, il convient que seuls les écarts importants par rapport aux procédures de pharmacovigilance, ainsi que leurs conséquences et leur gestion, soient consignés dans le dossier permanent du système de pharmacovigilance jusqu'à ce qu'ils soient résolus.
- (3) Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché peuvent sous-traiter certaines activités du système de pharmacovigilance à des tiers, par exemple, à des prestataires spécialisés. Lorsque les tâches de pharmacovigilance ont été sous-traitées par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché à un tiers (ou par ce tiers à un autre tiers), les modalités de délégation, les responsabilités de chaque partie et les dispositions en matière d'audit et d'inspection devraient être clairement consignées. Les tiers devraient accepter de faire l'objet d'audits réalisés par les titulaires d'autorisations de mise sur le marché ou en leur nom et d'être soumis à des inspections menées par les autorités compétentes afin que le respect de tous les aspects du système de pharmacovigilance soit garanti et vérifié.
- (4) Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché doivent mettre en place des systèmes de qualité pour l'exécution des activités de pharmacovigilance en application de l'article 8, paragraphe 1, du règlement d'exécution (UE) n° 520/2012. En application de l'article 13 dudit règlement, ces systèmes de qualité doivent faire l'objet d'audits. Afin de garantir une meilleure efficacité des audits, il convient que le présent règlement détermine plus précisément le contenu de ceux-ci. Le tiers sous-traitant chargé d'exécuter des tâches de pharmacovigilance en tout ou en partie pour le compte des titulaires d'autorisations de mise sur le marché ou conjointement avec ceux-ci devrait faire l'objet d'audits réalisés par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou en son nom et pouvoir être inspecté par les autorités compétentes, que cette obligation soit ou non mentionnée dans le contrat de sous-traitance. Il est important que les sous-traitants connaissent précisément leurs obligations et celles-ci devraient être énoncées dans le contrat de sous-traitance, mais les lacunes d'un contrat de sous-traitance ne devraient pas avoir d'incidence sur la réalisation des audits et des inspections.

⁽¹⁾ JO L 136 du 30.4.2004, p. 1, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2004/726/oj>.

⁽²⁾ JO L 311 du 28.11.2001, p. 67, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2001/83/oj>.

⁽³⁾ Règlement d'exécution (UE) n° 520/2012 de la Commission du 19 juin 2012 sur l'exécution des activités de pharmacovigilance prévues par le règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil et par la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil (JO L 159 du 20.6.2012, p. 5, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2012/520/oj).

- (5) La base de données Eudravigilance est le système utilisé pour gérer et analyser les informations sur les effets indésirables des médicaments autorisés ou des médicaments en cours d'essais cliniques. L'Agence européenne des médicaments (ci-après l'«Agence») et les autorités nationales compétentes surveillent en permanence les données figurant dans la base de données Eudravigilance. La base de données est également accessible aux titulaires d'autorisations de mise sur le marché dans la mesure nécessaire pour leur permettre de s'acquitter de leurs obligations de pharmacovigilance. Sur la base de l'expérience acquise par les titulaires d'autorisations de mise sur le marché dans le cadre du contrôle des données figurant dans la base de données Eudravigilance, il convient de clarifier les exigences qui leur sont applicables, notamment en ce qui concerne les exigences relatives à la validation des signaux et à leur notification ultérieure à l'Agence et aux autorités nationales compétentes.
- (6) Afin de faciliter l'interopérabilité des systèmes, d'éviter la répétition des activités d'encodage portant sur les mêmes informations et de faciliter l'échange d'informations, le présent règlement tient compte de l'évolution des normes internationales utilisées par les titulaires d'autorisations de mise sur le marché, les autorités nationales compétentes et l'Agence pour l'exécution des activités de pharmacovigilance, ainsi que de la nécessité de procéder à certaines mises à jour terminologiques.
- (7) Les effets indésirables suspectés d'un médicament sont signalés à la base de données Eudravigilance par l'intermédiaire de rapports individuels d'effets indésirables. Les rapports devraient être aussi complets que possible, mais afin de garantir une certaine normalisation des rapports, des exigences minimales de déclaration devraient s'appliquer dans tous les cas.
- (8) Afin d'améliorer les références à la littérature dans les rapports individuels d'effets indésirables, les États membres et les titulaires d'autorisations de mise sur le marché devraient indiquer l'identifiant numérique d'objet (DOI), s'il est disponible, lors de la notification d'effets indésirables suspectés.
- (9) Afin de préciser et de renforcer le contenu du rapport périodique actualisé de sécurité, ce rapport devrait inclure des mises à jour sur la mise en œuvre des mesures de réduction des risques.
- (10) Si les autorités nationales compétentes, l'Agence ou la Commission ont des inquiétudes relatives à la sécurité d'un médicament, elles peuvent obliger le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché à engager, gérer et financer des études de sécurité postautorisation non interventionnelles. Dans un souci de transparence, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devrait inscrire ces études dans le registre électronique des études postautorisation tenu par l'Agence.
- (11) Il y a donc lieu de modifier le règlement d'exécution (UE) n° 520/2012 en conséquence.
- (12) Les mesures prévues par le présent règlement sont conformes à l'avis du comité permanent des médicaments à usage humain,

A ADOPTÉ LE PRÉSENT RÈGLEMENT:

Article premier

Le règlement d'exécution (UE) n° 520/2012 est modifié comme suit:

- 1) À l'article 2, le point 2 est remplacé par le texte suivant:
 - «2. une description de la structure organisationnelle du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché comprenant la liste du ou des sites d'exécution des activités de pharmacovigilance correspondant à la réception des rapports de sécurité de cas individuel, à leur évaluation, à leur saisie dans la base de données sur la sécurité d'emploi, à l'élaboration des rapports périodiques actualisés de sécurité, à la détection et à l'analyse des signaux, à l'élaboration, à la mise en œuvre et au maintien d'un plan de gestion des risques, à la prise en charge des études antérieures ou postérieures à l'autorisation et des modifications des termes de l'autorisation de mise sur le marché relatives à la sécurité d'emploi;».
- 2) À l'article 4, le paragraphe 3 est remplacé par le texte suivant:
 - «3. Le dossier permanent du système de pharmacovigilance indique tout écart majeur ou critique par rapport aux procédures de pharmacovigilance, en précisant ses conséquences et sa gestion, jusqu'à ce qu'il soit résolu.».

- 3) À l'article 6, les paragraphes 3 et 4 suivants sont ajoutés:

«3. Sans préjudice des dispositions du paragraphe 1, deuxième phrase, et de l'article 11, paragraphe 2, les contrats de sous-traitance du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché comprennent les éléments suivants:

- a) une description claire des rôles et responsabilités des tiers auxquels des activités de pharmacovigilance sont sous-traitées;
- b) la mention de l'obligation pour les tiers de communiquer au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché les données de sécurité et la méthode d'échange de données de sécurité, le cas échéant;
- c) les modalités du processus d'inspection et d'audit des tiers;
- d) l'obligation pour les tiers d'accepter de faire l'objet d'audits réalisés par le titulaire d'autorisations de mise sur le marché ou en son nom et d'être inspectés par les autorités compétentes.

Le présent paragraphe s'applique mutatis mutandis aux tiers qui sous-traitent les tâches qui leur sont sous-traitées par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

4. Les tiers ne sous-traitent aucune tâche de pharmacovigilance qui leur a été confiée par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché sans le consentement écrit de ce dernier.».

- 4) À l'article 11, paragraphe 1, le point d) est remplacé par le texte suivant:

«d) la qualité, l'intégralité et l'exhaustivité des informations transmises sur les risques que présentent les médicaments en précisant, par exemple, comment éviter la création de doublons;».

- 5) L'article 13 est modifié comme suit:

- a) le paragraphe 1 est remplacé par le texte suivant:

«1. Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché effectuent à intervalles réguliers, des audits du système de qualité fondés sur les risques, pour faire en sorte qu'il soit conforme aux exigences énoncées aux articles 8, 10, 11 et 12 et mesurer son efficacité. Les audits portent, individuellement ou collectivement, sur toutes les activités de pharmacovigilance pendant une période déterminée et visent à vérifier la conformité de ces activités avec les règles, modes opératoires et procédures du système de qualité. Ils sont menés par des personnes n'ayant pas de liens directs avec les domaines ou les opérations faisant l'objet de l'audit, ni de responsabilités à leur égard.»;

- b) le paragraphe 1 bis suivant est ajouté:

«1 bis. Tout tiers à qui est sous-traité l'accomplissement de tâches de pharmacovigilance en tout ou en partie pour le compte des titulaires d'autorisations de mise sur le marché ou conjointement avec ceux-ci, fait l'objet d'un audit par les titulaires d'autorisations de mise sur le marché ou en leur nom, en tenant compte du risque lié à l'activité sous-traitée et peut être inspecté par les autorités compétentes, même si l'obligation visée à l'article 6, paragraphe 3, ne figure pas encore dans le contrat de sous-traitance.».

- 6) À l'article 17, le paragraphe 1 est remplacé par le texte suivant:

«1. Les autorités nationales compétentes et l'Agence effectuent à intervalles réguliers, selon une méthode commune, des audits du système de qualité fondés sur les risques pour s'assurer qu'il est conforme aux exigences énoncées aux articles 8, 14, 15 et 16, et mesurer son efficacité. Les audits couvrent une période déterminée et visent à vérifier la conformité des activités de pharmacovigilance concernées par l'audit avec les règles, modes opératoires et procédures du système de qualité.».

- 7) À l'article 18, les paragraphes 2 et 3 sont remplacés par le texte suivant:

«2. Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché surveillent les données disponibles dans la base de données Eudravigilance et les utilisent conjointement avec les données provenant d'autres sources disponibles.

3. Les autorités nationales compétentes et l'Agence assurent un suivi permanent de la base de données Eudravigilance avec une régularité proportionnée aux risques avérés, aux risques supposés et au besoin de données supplémentaires.».

- 8) À l'article 19, paragraphe 1, le troisième alinéa est remplacé par le texte suivant:

«La surveillance des données de la base de données Eudravigilance ne porte que sur les signaux relatifs à des effets indésirables suspectés.».

- 9) À l'article 21, le paragraphe 2 est supprimé.

10) À l'article 21, les paragraphes 3 et 4 sont remplacés par le texte suivant:

«3. Si l'analyse approfondie d'un signal validé par une autorité nationale compétente ou l'Agence est jugée nécessaire, le signal validé est confirmé dès que possible et au plus tard dans un délai de trente jours à compter de sa transmission selon les modalités suivantes:

- a) si le signal porte sur un médicament autorisé en application de la directive 2001/83/CE, il est confirmé par l'autorité compétente de l'État membre sur le territoire duquel le médicament est commercialisé, ou par tout État membre chef de file ou chef de file associé au sens de l'article 22, paragraphe 1;
- b) si le signal porte sur un médicament autorisé en application du règlement (CE) n° 726/2004, il est confirmé par l'Agence en collaboration avec les États membres.

Pour analyser le signal validé, les autorités nationales compétentes et l'Agence peuvent prendre en compte d'autres informations disponibles concernant le médicament.

Dans les cas où la validité du signal n'est pas confirmée, une attention particulière est accordée aux signaux non confirmés relatifs à un médicament lorsqu'ils sont par la suite suivis de nouveaux signaux concernant le même médicament.

4. Sans préjudice du paragraphe 3, les autorités nationales compétentes et l'Agence valident et confirment tout signal qu'elles ont détecté à l'occasion de leur surveillance permanente de la base de données Eudravigilance.».

11) À l'article 23, le deuxième alinéa est remplacé par le texte suivant:

«L'Agence apporte aux titulaires d'autorisations de mise sur le marché une aide appropriée pour l'utilisation de la base de données Eudravigilance.».

12) À l'article 25, les paragraphes 1 et 2 sont remplacés par le texte suivant:

«1. Pour classer, extraire ou présenter des informations concernant la pharmacovigilance et les médicaments, évaluer les bénéfices et les risques qui en découlent, les échanger par voie électronique et les transmettre, les États membres, les titulaires d'autorisations de mise sur le marché et l'Agence ont recours aux terminologies suivantes:

- a) le dictionnaire médical des activités de réglementation (MedDRA) élaboré par le Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain (CIH), thème multidisciplinaire M1;
- b) la liste des termes normalisés publiée par la Commission européenne de pharmacopée;
- c) la terminologie de la norme EN ISO 11615:2017 Informatique de santé — Identification des médicaments — Éléments de données et structures pour l'identification unique et l'échange d'informations sur les médicaments contrôlés;
- d) la terminologie de la norme EN ISO 11616:2017 Informatique de santé — Identification des médicaments — Éléments de données et structures pour l'identification unique et l'échange d'informations réglementées sur les produits pharmaceutiques;
- e) la terminologie de la norme EN ISO 11238:2018 Informatique de santé — Identification des produits médicaux — Éléments de données et structures pour l'identification unique et l'échange d'informations réglementées sur les substances;
- f) la terminologie de la norme EN ISO 11239:2023 Informatique de santé — Identification des médicaments — Éléments de données et structures pour l'identification unique et l'échange d'informations réglementées sur les formes pharmaceutiques, les unités de présentation, les voies d'administration et les emballages;
- g) la terminologie de la norme EN ISO 11240:2012 Informatique de santé — Identification des médicaments — Éléments de données et structures pour l'identification unique et l'échange d'informations sur les unités de mesure.

2. Les États membres, les autorités compétentes nationales ou les titulaires d'autorisations de mise sur le marché demandent, au besoin, au Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain, à la Commission européenne de pharmacopée, au Comité européen de normalisation ou à l'Organisation internationale de normalisation d'ajouter un nouveau terme à une terminologie visée au paragraphe 1. Ils en informent alors l'Agence.».

13) L'article 26 est modifié comme suit:

a) au paragraphe 1, le point a) est remplacé par le texte suivant:

- «a) XEVRPM (pour *Extended Eudravigilance Medicinal Product Report Message*), ou tout autre format convenu pour la notification, par voie électronique, d'informations relatives aux médicaments à usage humain autorisés dans l'Union conformément à l'article 57, paragraphe 2, deuxième alinéa, du règlement (CE) n° 726/2004, tel que publié par l'Agence;»

b) le paragraphe 2 est remplacé par le texte suivant:

«2. Aux fins du paragraphe 1, les autorités nationales compétentes, les titulaires d'autorisations de mise sur le marché et l'Agence peuvent aussi utiliser les normes et formats suivants:

- a) la norme EN ISO/HL7 27953-2:2011 Informatique de santé — Rapports individuels d'effets indésirables (ICRS) en pharmacovigilance — Partie 2: Exigences pharmaceutiques humaines à rapporter pour un rapport de sécurité de cas individuel (ICSR);
- b) la norme EN ISO 11615:2017 Informatique de santé — Identification des médicaments — Éléments de données et structures pour l'identification unique et l'échange d'informations sur les médicaments contrôlés;
- c) la norme EN ISO 11616:2017 Informatique de santé — Identification des médicaments — Éléments de données et structures pour l'identification unique et l'échange d'informations réglementées sur les produits pharmaceutiques;
- d) la norme EN ISO 11238:2018 Informatique de santé — Identification des médicaments — Éléments de données et structures pour l'identification unique et l'échange d'informations réglementées sur les substances;
- e) la norme EN ISO 11239:2023 Informatique de santé — Identification des médicaments — Éléments de données et structures pour l'identification unique et l'échange d'informations réglementées sur les formes pharmaceutiques, les unités de présentation, les voies d'administration et les emballages;
- f) la norme EN ISO 11240:2012 Informatique de santé — Identification des médicaments — Éléments de données et structures pour l'identification unique et l'échange d'informations sur les unités de mesure.»

14) L'article 28 est modifié comme suit:

a) au paragraphe 1, le deuxième alinéa est remplacé par le texte suivant:

«Le rapport individuel d'effets indésirables notifié mentionne au moins un déclarant identifiable, un patient identifiable, au moins un effet indésirable suspecté et le ou les médicaments concernés.»

b) le paragraphe 3 est modifié comme suit:

i) le point b) est remplacé par le texte suivant:

- «b) des références bibliographiques respectant le «style Vancouver» mis au point par le Comité international des rédacteurs de revues médicales (*) pour les effets indésirables signalés dans la littérature médicale mondiale, accompagnées d'une synthèse en anglais des articles cités et, s'il est disponible, de l'identifiant numérique d'objet (DOI);

(*) Comité international des rédacteurs de revues médicales, Exigences uniformes pour les manuscrits présentés aux revues biomédicales, *New England Journal of Medicine* (N Engl J Med) 1997; 336:309-15.»

ii) le point i) est remplacé par le texte suivant:

- «i) les médicaments concomitants, décrits conformément au point g), non suspectés d'être liés à l'apparition de l'effet indésirable et les traitements médicamenteux antérieurs du patient (et du parent), le cas échéant;»

15) À l'article 34, le paragraphe 3 est remplacé par le texte suivant:

«3. Le rapport périodique actualisé de sécurité comprend les informations actualisées concernant la mise en œuvre des mesures de réduction des risques et les résultats des évaluations de l'efficacité des activités de réduction des risques utiles à l'évaluation des risques et des bénéfices.»

16) À l'article 36, le paragraphe 5 suivant est ajouté:

«5. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché inscrit le protocole d'étude, le résumé du rapport final d'étude et le rapport final d'étude dans le registre électronique des études postautorisation tenu par l'Agence. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché transmet par voie électronique au registre le protocole d'étude avant le début de la collecte des données et le résumé du rapport final d'étude dans un délai d'un mois à compter de la rédaction définitive du rapport final d'étude.».

17) Dans la partie III (table des matières) de l'annexe II «Format des rapports périodiques actualisés de sécurité à transmettre par voie électronique», le point 16.5 est remplacé par le texte suivant:

«16.5. Mise en œuvre des mesures de réduction des risques et efficacité de ces mesures (le cas échéant)».

18) À la section 3 «Format du rapport final d'étude» de l'annexe III, le point 5, f), est remplacé par le texte suivant:

«f) toute autre étape importante de l'étude, comme la date d'enregistrement de l'étude au registre électronique des études postautorisation tenu par l'Agence.».

Article 2

Entrée en vigueur et mise en application

Le présent règlement entre en vigueur le vingtième jour suivant celui de sa publication au *Journal officiel de l'Union européenne*.

Il s'applique à partir du 12 février 2026.

Cependant, l'article 1^{er}, points 7) et 9), s'applique à partir de la date d'entrée en vigueur.

Le présent règlement est obligatoire dans tous ses éléments et directement applicable dans tout État membre.

Fait à Bruxelles, le 22 juillet 2025.

Par la Commission

La présidente

Ursula VON DER LEYEN