



REGULAMENTUL DE PUNERE ÎN APLICARE (UE) 2025/1466 AL COMISIEI

din 22 iulie 2025

de modificare a Regulamentului de punere în aplicare (UE) nr. 520/2012 al Comisiei privind efectuarea activităților de farmacovigilență prevăzute în Regulamentul (CE) nr. 726/2004 al Parlamentului European și al Consiliului și în Directiva 2001/83/CE a Parlamentului European și a Consiliului

(Text cu relevanță pentru SEE)

COMISIA EUROPEANĂ,

având în vedere Tratatul privind funcționarea Uniunii Europene,

având în vedere Regulamentul (CE) nr. 726/2004 al Parlamentului European și al Consiliului din 31 martie 2004 de stabilire a procedurilor la nivelul Uniunii privind autorizarea și supravegherea medicamentelor de uz uman și de înființare a unei Agenții Europene pentru Medicamente ⁽¹⁾, în special articolul 87a,

având în vedere Directiva 2001/83/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 6 noiembrie 2001 de instituire a unui cod comunitar cu privire la medicamentele de uz uman ⁽²⁾, în special articolul 108,

întrucât:

- (1) Regulamentul de punere în aplicare (UE) nr. 520/2012 al Comisiei ⁽³⁾ stabilește anumite măsuri de punere în aplicare pentru desfășurarea activităților de farmacovigilență. Având în vedere experiența practică în aplicarea regulamentului de punere în aplicare respectiv, progresul tehnic și științific, precum și armonizarea internațională în materie de farmacovigilență, este adecvat ca el să fie revizuit, garantând totodată același nivel de protecție a sănătății publice.
- (2) Regulamentul de punere în aplicare (UE) nr. 520/2012 stabilește, printre altele, conținutul dosarului standard al sistemului de farmacovigilență. Pentru a evita sarcini administrative inutile pentru solicitanți și autoritățile competente, este necesar ca numai abaterile semnificative de la procedurile de farmacovigilență, impactul lor și gestionarea lor să fie documentate în dosarul standard al sistemului de farmacovigilență până la soluționarea lor.
- (3) Titularii autorizațiilor de introducere pe piață pot subcontracta anumite activități ale sistemului de farmacovigilență unor părți terțe, de exemplu unor furnizori de servicii specializați. În cazul în care sarcinile în materie de farmacovigilență au fost subcontractate de titularul autorizației de introducere pe piață unei părți terțe (sau de către această parte terță unei alte părți terțe), este necesar ca regimurile de delegare, responsabilitățile fiecărei părți și regimurile de audit și de inspecție să fie documentate în mod clar. Este necesar ca părțile terțe să fie de acord să fie auditate de titularii autorizațiilor de introducere pe piață sau în numele lor și să fie inspectate de autoritățile competente pentru a garanta și a verifica conformitatea în ceea ce privește toate aspectele sistemului de farmacovigilență.
- (4) Titularii autorizațiilor de introducere pe piață trebuie să instituie sisteme care să vizeze calitatea pentru desfășurarea activităților de farmacovigilență în temeiul articolului 8 alineatul (1) din Regulamentul de punere în aplicare (UE) nr. 520/2012. În conformitate cu articolul 13 din regulamentul respectiv, aceste sisteme care vizează calitatea trebuie să fie auditate. Pentru a asigura o mai bună eficiență a auditurilor, este necesar ca detaliile conținutului acestor audituri să fie definite suplimentar în prezentul regulament. Este necesar ca partea terță subcontractată pentru a îndeplini integral sau parțial sarcini în materie de farmacovigilență în numele sau împreună cu titularii autorizațiilor de introducere pe piață să fie auditată de către titularul autorizației de introducere pe piață sau în numele acestuia și poate fi inspectată de autoritățile competente, indiferent dacă această obligație este menționată sau nu în subcontract. Este important ca subcontractanților să le fie clare obligațiile care le revin, care trebuie să fie prevăzute în subcontract, însă este necesar ca deficiențele unui subcontract să nu afecteze efectuarea auditurilor și a inspecțiilor.

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

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

⁽³⁾ Regulamentul de punere în aplicare (UE) nr. 520/2012 al Comisiei din 19 iunie 2012 privind efectuarea activităților de farmacovigilență prevăzute în Regulamentul (CE) nr. 726/2004 al Parlamentului European și al Consiliului și în Directiva 2001/83/CE a Parlamentului European și a Consiliului (JO L 159, 20.6.2012, p. 5, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2012/520/oj).

- (5) Baza de date Eudravigilance este sistemul de gestionare și analizare a informațiilor privind reacțiile adverse la medicamentele care au fost autorizate sau sunt studiate în cadrul trialurilor clinice. Agenția Europeană pentru Medicamente („agenția”) și autoritățile naționale competente monitorizează în permanență datele din baza de date Eudravigilance. Baza de date este accesibilă și titularilor autorizațiilor de introducere pe piață în măsura în care este necesar pentru ca ei să își îndeplinească obligațiile în materie de farmacovigilență. Pe baza experienței dobândite în urma monitorizării de către titularii autorizațiilor de introducere pe piață a datelor din baza de date Eudravigilance, este necesar să fie clarificate cerințele pentru titularii autorizațiilor de introducere pe piață, inclusiv cerințele privind validarea semnalului și notificarea ulterioară către agenție și autoritățile naționale competente.
- (6) Pentru a facilita interoperabilitatea sistemelor, pentru a evita duplicarea activităților de codificare referitoare la aceleași informații și pentru a facilita schimbul de informații, prezentul regulament ține seama de evoluțiile standardelor internaționale utilizate de titularii autorizațiilor de introducere pe piață, de autoritățile naționale competente și de agenție pentru desfășurarea activităților de farmacovigilență, precum și de necesitatea anumitor actualizări ale terminologiei.
- (7) Reacțiile adverse suspectate că apar în urma administrării unui medicament sunt raportate în baza de date Eudravigilance prin intermediul unor rapoarte privind siguranța referitoare la cazuri individuale. Este necesar ca rapoartele să fie cât mai complete posibil, dar, pentru a asigura o anumită standardizare a rapoartelor, este necesar să se aplice cerințe minime de raportare în toate cazurile.
- (8) Pentru o mai bună trimitere la literatura de specialitate în rapoartele privind siguranța referitoare la cazuri individuale, este necesar ca statele membre și titularii autorizațiilor de introducere pe piață să furnizeze identificatorul digital al obiectului (DOI), dacă este disponibil, atunci când raportează reacții adverse suspectate.
- (9) Pentru a clarifica și a consolida conținutul raportului periodic actualizat privind siguranța, este necesar ca raportul respectiv să includă actualizări privind punerea în aplicare a măsurilor de reducere la minimum a riscurilor.
- (10) În cazul în care autoritățile naționale competente, agenția sau Comisia au preocupări cu privire la siguranța unui medicament, ele pot obliga titularul autorizației de introducere pe piață să inițieze, să gestioneze și să finanțeze studii post-autorizare neintervenționale care să vizeze siguranța. Pentru ca ele să fie transparente, este necesar ca titularul autorizației de introducere pe piață să introducă astfel de studii în registrul electronic al studiilor post-autorizare menținut de agenție.
- (11) Prin urmare, este necesar ca Regulamentul de punere în aplicare (UE) nr. 520/2012 să fie modificat în consecință.
- (12) Măsurile prevăzute în prezentul regulament sunt conforme cu avizul Comitetului permanent pentru medicamente de uz uman,

ADOPTĂ PREZENTUL REGULAMENT:

Articolul 1

Regulamentul de punere în aplicare (UE) nr. 520/2012 se modifică după cum urmează:

1. La articolul 2, punctul 2 se înlocuiește cu următorul text:
 2. „o descriere a structurii organizatorice a titularului autorizației de introducere pe piață, inclusiv locul sau lista locurilor unde se desfășoară următoarele activități de farmacovigilență: colectarea raportului individual privind siguranța referitor la caz, evaluarea, introducerea cazului în baza de date privind siguranța, producerea raportului periodic actualizat privind siguranța, detectarea și analizarea semnalelor, pregătirea, punerea în aplicare și menținerea unui plan de management al riscurilor, gestionarea studiilor pre- și post-autorizare și gestionarea modificărilor referitoare la siguranță ale termenilor unei autorizații de introducere pe piață.”
2. La articolul 4, alineatul (3) se înlocuiește cu următorul text:

„(3) Orice abateri majore sau de importanță critică de la procedurile de farmacovigilență, impactul lor, precum și gestionarea lor, se documentează în dosarul standard al sistemului de farmacovigilență până la soluționarea lor.”

3. La articolul 6 se adaugă următoarele alineate (3) și (4):

„(3) Fără a aduce atingere alineatului (1) a doua teză și articolului 11 alineatul (2), titularul autorizației de introducere pe piață include în subcontracte următoarele elemente:

- (a) o descriere clară a rolurilor și responsabilităților părților terțe cărora le sunt subcontractate activitățile de farmacovigilență;
- (b) obligația părților terțe de a face schimb de date privind siguranța cu deținătorul autorizației de introducere pe piață și metoda de schimb de date privind siguranța, dacă are relevanță;
- (c) măsuri privind procesul de inspecție și de audit al terților;
- (d) obligația părților terțe de a conveni să fie auditate de titularul autorizației de introducere pe piață sau în numele acestuia și să fie inspectate de autoritățile competente.

Prezentul alineat se aplică *mutatis mutandis* terților care subcontractează sarcinile care le-au fost subcontractate de titularul autorizației de introducere pe piață.

(4) Părțile terțe nu subcontractează nicio sarcină de farmacovigilență care le este atribuită de titularul autorizației de introducere pe piață fără consimțământul scris al titularului autorizației de introducere pe piață.”

4. La articolul 11 alineatul (1), litera (d) se înlocuiește cu următorul text:

„(d) calitatea, integritatea și exhaustivitatea informațiilor transmise privind riscurile medicamentelor, inclusiv procedeele de evitare a transmițerilor de duplicate;”.

5. Articolul 13 se modifică după cum urmează:

- (a) alineatul (1) se înlocuiește cu următorul text:

„(1) Titularii autorizațiilor de introducere pe piață efectuează audituri bazate pe riscuri ale sistemului care vizează calitatea la intervale regulate pentru a asigura faptul că el respectă cerințele prevăzute la articolele 8, 10, 11 și 12 și pentru a determina eficacitatea lui. Auditurile, individuale sau în ansamblul lor, vizează toate activitățile de farmacovigilență într-o perioadă definită și verifică dacă acestea sunt conforme cu politicile, procesele și procedurile sistemului care vizează calitatea. Auditurile respective se efectuează de către persoane care nu au nicio implicare sau responsabilitate directă pentru aspectele sau procesele care sunt auditate.”;

- (b) se adaugă alineatul (1a) cu următorul text:

„(1a) Orice parte terță subcontractată pentru a îndeplini sarcini de farmacovigilență integral sau parțial în numele titularilor autorizațiilor de introducere pe piață sau împreună cu aceștia se auditează de către titularii autorizațiilor de introducere pe piață sau în numele acestora, ținând seama de riscul activității subcontractate, și poate fi inspectată de autoritățile competente, chiar dacă obligația prevăzută la articolul 6 alineatul (3) nu a fost încă inclusă în subcontractare.”

6. La articolul 17, alineatul (1) se înlocuiește cu următorul text:

„(1) Autoritățile naționale competente și agenția efectuează audituri ale sistemului care vizează calitatea, bazate pe riscuri, la intervale regulate, în conformitate cu o metodologie comună, pentru a asigura faptul că el respectă cerințele prevăzute la articolele 8, 14, 15 și 16 și pentru a stabili eficacitatea lui. Auditurile vizează o perioadă definită și verifică conformitatea activităților de farmacovigilență relevante vizate de audit cu politicile, procesele și procedurile sistemului care vizează calitatea.”

7. La articolul 18, alineatele (2) și (3) se înlocuiesc cu următorul text:

„(2) Titularii autorizațiilor de introducere pe piață monitorizează datele disponibile în baza de date Eudravigilance și le utilizează împreună cu datele din alte surse disponibile.

(3) Autoritățile naționale competente și agenția asigură monitorizarea continuă a bazei de date Eudravigilance cu o frecvență proporțională cu riscurile identificate, cu riscurile potențiale și cu nevoia de informații suplimentare.”

8. La articolul 19 alineatul (1), al treilea paragraf se înlocuiește cu următorul text:

„Pentru monitorizarea datelor existente în baza de date Eudravigilance se iau în considerare numai semnalele referitoare la o reacție adversă suspectată.”

9. La articolul 21, alineatul (2) se elimină.

10. La articolul 21, alineatele (3) și (4) se înlocuiesc cu următorul text:

„(3) În cazul în care se consideră că un semnal validat de o autoritate națională competentă sau de agenție necesită o analiză suplimentară, el se confirmă cât mai curând posibil și în termen de cel mult 30 de zile de la primirea lui, după cum urmează:

- (a) în cazul în care semnalul se referă la un medicament autorizat în conformitate cu Directiva 2001/83/CE, el poate fi confirmat de către autoritatea națională competentă din statul membru în care medicamentul este introdus pe piață sau de către orice stat membru responsabil sau coresponsabil desemnat în conformitate cu articolul 22 alineatul (1);
- (b) în cazul în care semnalul se referă la un medicament autorizat în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 726/2004, el se confirmă de agenție, în colaborare cu statele membre.

La analiza unui semnal validat, autoritățile naționale competente și agenția pot ține seama de alte informații disponibile privind medicamentul în cauză.

În cazul în care validarea semnalului nu este confirmată, se acordă o atenție specială semnalelor neconfirmate referitoare la un medicament atunci când semnalele respective sunt urmate de alte semnale privind același medicament.

(4) Fără a aduce atingere dispozițiilor alineatului (3), autoritățile naționale competente și agenția validează și confirmă orice semnal pe care l-au detectat în cursul monitorizării continue a bazei de date Eudravigilance.”

11. La articolul 23, al doilea paragraf se înlocuiește cu următorul text:

„Agenția asigură sprijinul adecvat pentru utilizarea bazei de date Eudravigilance de către titularii de autorizații de introducere pe piață.”

12. La articolul 25, alineatele (1) și (2) se înlocuiesc cu următorul text:

„(1) Pentru clasificarea, culegerea, prezentarea, evaluarea și aprecierea riscurilor și beneficiilor, schimbul de informații și comunicarea în format electronic a informațiilor privind farmacovigilența și medicamentele, statele membre, titularii autorizațiilor de introducere pe piață și agenția utilizează terminologia de mai jos:

- (a) Dicționarul medical pentru activitățile de reglementare (Medical Dictionary for Regulatory Activities – MedDRA) realizat de Consiliul Internațional pentru Armonizarea Cerințelor Tehnice de Înregistrare a Produselor Farmaceutice de Uz Uman (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use – ICH), tematica multidisciplinară M1;
- (b) listele termenilor standard, publicate de Comisia Farmacopeii Europene;
- (c) terminologia stabilită în standardul EN ISO 11615:2017, Informatică medicală, Identificarea medicamentelor (IDMP), „Elemente de date și structuri pentru identificarea unică și schimbul de informații privind reglementarea medicamentelor;
- (d) terminologia stabilită în standardul EN ISO 11616:2017, Informatică medicală, Identificarea medicamentelor (IDMP), „Elemente de date și structuri pentru identificarea unică și schimbul de informații privind reglementarea produselor farmaceutice;
- (e) terminologia stabilită în standardul EN ISO 11238:2018, Informatică medicală, Identificarea medicamentelor (IDMP), „Elemente de date și structuri pentru identificarea unică și schimbul reglementat de informații privind substanțele;
- (f) terminologia stabilită în standardul EN ISO 11239:2023, Informatică medicală, Identificarea medicamentelor (IDMP), „Elemente de date și structuri pentru identificarea unică și schimbul de informații reglementate privind formele dozelor farmaceutice, unitățile de prezentare, căile de administrare și ambalajele;
- (g) terminologia stabilită în standardul EN ISO 11240:2012, Informatică medicală, Identificarea medicamentelor (IDMP), „Elemente de date și structuri pentru identificarea unică și schimbul unităților de măsură.

(2) Statele membre, autoritățile naționale competente sau titularii autorizațiilor de introducere pe piață solicită Consiliului Internațional pentru Armonizarea Cerințelor Tehnice de Înregistrare a Produselor Farmaceutice de Uz Uman, Comisiei Farmacopeii Europene, Comitetului European de Standardizare sau Organizației Internaționale de Standardizare să adauge un nou termen la terminologia menționată la alineatul (1), dacă este necesar. În acest caz, ele/ei informează agenția în consecință.”

13. Articolul 26 se modifică după cum urmează:

(a) la alineatul (1), litera (a) se înlocuiește cu următorul text:

„(a) mesajul extins de raportare în Eudragilance referitor la medicament (XEVPRM) sau un alt format convenit pentru transmiterea electronică a informațiilor privind toate medicamentele de uz uman autorizate în Uniune în conformitate cu articolul 57 alineatul (2) al doilea paragraf din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, astfel cum a fost publicat de agenție.”;

(b) alineatul (2) se înlocuiește cu următorul text:

„(2) În sensul alineatului (1), autoritățile naționale competente, titularii autorizațiilor de introducere pe piață și agenția pot utiliza inclusiv următoarele formate și standarde:

- (a) EN ISO/HL7 27953-2:2011, Informatică medicală – Rapoarte privind siguranța referitoare la cazuri individuale (ICSR) în farmacovigilență – Partea 2: Cerințe pentru raportarea privind produsele farmaceutice de uz uman pentru ICSR;
- (b) EN ISO 11615:2017, Informatică medicală – Identificarea medicamentelor (IDMP), Elemente de date și structuri pentru identificarea unică și schimbul de informații privind reglementarea medicamentelor;
- (c) EN ISO 11616:2017, Informatică medicală – Identificarea medicamentelor (IDMP), Elemente de date și structuri pentru identificarea unică și schimbul de informații privind reglementarea produselor farmaceutice;
- (d) EN ISO 11238:2018, Informatică medicală – Identificarea medicamentelor (IDMP), Elemente de date și structuri pentru identificarea unică și schimbul reglementat de informații privind substanțele;
- (e) EN ISO 11239:2023, Informatică medicală – Identificarea medicamentelor (IDMP), „Elemente de date și structuri pentru identificarea unică și schimbul de informații privind reglementarea formelor dozelor farmaceutice, unitățile de prezentare, căile de administrare și ambalajele;
- (f) EN ISO 11240:2012, Informatică medicală – Identificarea medicamentelor (IDMP), Identificarea medicamentelor (IDMP), Elemente de date și structuri pentru identificarea unică și schimbul unităților de măsură.”

14. Articolul 28 se modifică după cum urmează:

(a) la alineatul (1), al doilea paragraf se înlocuiește cu următorul text:

„În cazul raportării, rapoartele privind siguranța referitoare la cazuri individuale includ cel puțin un raportor identificabil, un pacient identificabil, o reacție adversă suspectată și medicamentul (medicamentele) în cauză.”;

(b) alineatul (3) se modifică după cum urmează:

(i) litera (b) se înlocuiește cu următorul text:

„(b) trimitere la literatura de specialitate în conformitate cu „stilul Vancouver” elaborat de Comitetul internațional al editorilor de reviste medicale (*) pentru reacțiile adverse raportate în literatura de specialitate de la nivel mondial, inclusiv un rezumat cuprinzător în limba engleză al articolului și, dacă este disponibil, identificatorul digital al obiectului (DOI);

(*) *International Committee of Medical Journal Editors, Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals* (Comitetul internațional al editorilor de reviste medicale, Cerințe uniforme pentru manuscrisele transmise revistelor biomedicale), N Engl J Med 1997; 336:309-15.”;

(ii) litera (i) se înlocuiește cu următorul text:

„(i) medicamentele administrate concomitent, identificate în conformitate cu litera (g), care nu sunt suspectate a fi în relație cu apariția reacției adverse, și tratamentul medical anterior cu medicamente pentru pacient (și pentru părinte), după caz.”;

15. La articolul 34, alineatul (3) se înlocuiește cu următorul text:

„(3) Raportul periodic actualizat privind siguranța trebuie să conțină actualizări privind punerea în aplicare a măsurilor de reducere la minimum a riscurilor și rezultatele evaluărilor eficacității activităților de reducere la minimum a riscurilor relevante pentru evaluarea raportului risc-beneficiu.”

16. La articolul 36, se adaugă alineatul (5):

„(5) Titularul autorizației de introducere pe piață introduce protocolul studiului, rezumatul raportului final privind studiul și raportul final privind studiul în registrul electronic al studiilor post-autorizare menținut de agenție. Titularul autorizației de introducere pe piață transmite în format electronic către registru protocolul studiului înainte de începerea colectării datelor și rezumatul raportului final privind studiul în termen de o lună de la finalizarea raportului final privind studiul.”

17. În partea III din anexa II „Formatul rapoartelor electronice periodice actualizate privind siguranța”, punctul 16.5 se modifică după cum urmează:

„16.5. Punerea în aplicare a măsurilor de reducere la minimum a riscurilor și eficacitatea lor (dacă este cazul)”.

18. În secțiunea 3 din anexa III „Formatul raportului final privind studiul”, punctul 5 litera (f) se modifică după cum urmează:

„(f) orice altă etapă importantă a studiului, inclusiv data înregistrării studiului în registrul electronic al studiilor post-autorizare menținut de agenție.”

Articolul 2

Intrare în vigoare și aplicare

Prezentul regulament intră în vigoare în a douăzecea zi de la data publicării în *Jurnalul Oficial al Uniunii Europene*.

Se aplică de la 12 februarie 2026.

Totuși, articolul 1 alineatele (7) și (9) se aplică de la data intrării sale în vigoare.

Prezentul regulament este obligatoriu în toate elementele sale și se aplică direct în toate statele membre.

Adoptat la Bruxelles, 22 iulie 2025.

Pentru Comisie

Președinta

Ursula VON DER LEYEN