

**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****(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 comunitarie per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario, e che istituisce l'agenzia europea per i medicinali <sup>(1)</sup>, 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 <sup>(2)</sup>, in particolare l'articolo 108,

considerando quanto segue:

- (1) Il regolamento (UE) n. 1235/2010 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 15 dicembre 2010, che modifica, per quanto riguarda la farmacovigilanza dei medicinali per uso umano, il regolamento (CE) n. 726/2004 che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario, e che istituisce l'agenzia europea per i medicinali e il regolamento (CE) n. 1394/2007 sui medicinali per terapie avanzate <sup>(3)</sup> ha rafforzato e razionalizzato il monitoraggio della sicurezza dei medicinali commercializzati nell'Unione. Disposizioni simili sono state introdotte nella direttiva 2001/83/CE dalla direttiva 2010/84/UE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 15 dicembre 2010, che modifica, per quanto concerne la farmacovigilanza, la direttiva 2001/83/CE recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano <sup>(4)</sup>.
- (2) Le attività di farmacovigilanza coprono la gestione della sicurezza dei medicinali per uso umano durante tutto il loro ciclo di vita.
- (3) Il regolamento (UE) n. 1235/2010 e la direttiva 2010/84/UE hanno introdotto il concetto di fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza. Per rispecchiare esattamente il sistema di farmacovigilanza utilizzato dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, il fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza deve contenere informazioni e documenti

essenziali riguardanti tutti gli aspetti delle attività di farmacovigilanza, comprese le informazioni sui compiti che sono stati affidati a terzi. Esso deve contribuire alla pianificazione e alla realizzazione appropriate di audit da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e alla supervisione delle attività di farmacovigilanza da parte della persona qualificata responsabile della farmacovigilanza. Esso deve altresì permettere alle autorità competenti nazionali di verificare la conformità per quanto riguarda tutti gli aspetti del sistema.

- (4) Le informazioni contenute nel fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza devono essere gestite in modo da tener conto di ogni modifica intervenuta e da garantire alle autorità competenti nazionali facile accessibilità e disponibilità ai fini delle ispezioni.
- (5) I sistemi di qualità devono formare parte integrante del sistema di farmacovigilanza. I requisiti minimi del sistema di qualità per lo svolgimento delle attività di farmacovigilanza devono garantire che i titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio, le autorità competenti nazionali e l'agenzia europea per i medicinali (di seguito «l'agenzia») istituiscano un adeguato ed efficace sistema di qualità, che preveda un efficace monitoraggio della conformità e un'accurata e appropriata documentazione di tutte le misure prese. Essi devono inoltre garantire che i titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio, le autorità competenti nazionali e l'agenzia dispongano di sufficiente personale competente, adeguatamente qualificato e addestrato.
- (6) La messa in atto di un sistema di qualità ben definito deve garantire che tutte le attività di farmacovigilanza siano condotte in modo tale da produrre, con ogni probabilità, i risultati voluti o gli obiettivi di qualità per l'adempimento dei compiti di farmacovigilanza.
- (7) Nell'ambito del proprio sistema di qualità, le autorità competenti nazionali e l'agenzia devono stabilire punti di contatto per facilitare l'interazione tra le autorità competenti nazionali, l'agenzia, la Commissione, i titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio e le persone che segnalano informazioni sui rischi dei medicinali di cui all'articolo 101, paragrafo 1, secondo comma, della direttiva 2001/83/CE.
- (8) Se il titolare di autorizzazione all'immissione in commercio, le autorità competenti nazionali e l'agenzia utilizzano indicatori di prestazione per monitorare lo svolgimento delle attività di farmacovigilanza, tali indicatori devono essere documentati.

<sup>(1)</sup> GU L 136 del 30.4.2004, pag. 1.

<sup>(2)</sup> GU L 311 del 28.11.2001, pag. 67.

<sup>(3)</sup> GU L 348, 31.12.2010, pag. 1.

<sup>(4)</sup> GU L 348, 31.12.2010, pag. 74.

- (9) Le attività di farmacovigilanza si basano sempre più sul monitoraggio periodico di grandi banche dati, come Eudravigilance. Sebbene quest'ultima sia destinata a diventare una fonte importante di informazioni per la farmacovigilanza, occorre tener conto anche delle informazioni provenienti da altre fonti.
- (10) I titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio, le autorità competenti nazionali e l'agenzia devono costantemente monitorare i dati della banca dati Eudravigilance per determinare se ci sono nuovi rischi o se i rischi sono cambiati e se il rapporto rischio/beneficio del medicinale ne risulta modificato. Essi devono convalidare e confermare i segnali, secondo il caso, sulla base dell'esame dei rapporti di sicurezza su casi individuali, dei dati aggregati provenienti dai sistemi di sorveglianza attivi o da studi, pubblicazioni o altre fonti. È quindi necessario stabilire requisiti comuni per l'identificazione dei segnali, chiarire i rispettivi ruoli di monitoraggio dei titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio, delle autorità competenti nazionali e dell'agenzia, precisare come i segnali sono convalidati e confermati, se del caso, e definire il processo di gestione dei segnali.
- (11) In linea generale, l'identificazione dei segnali deve seguire una metodologia riconosciuta, che può però variare in funzione del tipo di medicinale cui è applicata.
- (12) L'uso di una terminologia, di formati e di norme concordati a livello internazionale deve facilitare l'interoperabilità dei sistemi utilizzati per lo svolgimento delle attività di farmacovigilanza ed evitare che le stesse informazioni siano codificate due volte. Inoltre, deve consentire un più facile scambio di informazioni tra le autorità regolatrici a livello internazionale.
- (13) Per semplificare la segnalazione delle sospette reazioni avverse, è opportuno che i titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio e gli Stati membri le comunichino solo alla banca dati Eudravigilance, che deve disporre di mezzi che le consentano di trasmettere immediatamente le segnalazioni di sospette reazioni avverse ricevute dai titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio agli Stati membri nel cui territorio esse si sono verificate. È quindi necessario stabilire un formato elettronico comune per le segnalazioni di sospette reazioni avverse da parte dei titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio e degli Stati membri.
- (14) I rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza sono un importante strumento per monitorare l'evoluzione del profilo di sicurezza di un medicinale dopo la sua immissione in commercio nell'Unione, inclusa una (ri)valutazione del rapporto rischio/beneficio. Per facilitare il loro trattamento e la loro valutazione, devono essere stabiliti requisiti comuni di formato e di contenuto.
- (15) Per tutte le nuove domande di autorizzazione all'immissione in commercio sono richiesti piani di gestione dei rischi contenenti una descrizione dettagliata del sistema di gestione dei rischi utilizzato dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Per facilitare la produzione dei piani di gestione dei rischi e la loro valutazione da parte delle autorità competenti, è opportuno stabilire requisiti comuni di formato e di contenuto.
- (16) Quando hanno dubbi sulla sicurezza di un medicinale, le autorità competenti devono poter imporre ai titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio l'obbligo di effettuare studi sulla sicurezza post-autorizzazione. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare un progetto di protocollo prima che tali studi siano realizzati e, a tempo debito, un riassunto dello studio e un rapporto finale. È opportuno disporre che il protocollo, il riassunto e il rapporto finale dello studio siano redatti secondo un formato comune per facilitare l'approvazione e la supervisione degli studi da parte del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza o delle autorità competenti nel caso degli studi da condurre solo nello Stato membro che ne impone l'obbligo, a norma dell'articolo 22 bis della direttiva 2001/83/CE.
- (17) Il presente regolamento deve applicarsi senza pregiudizio della direttiva 95/46/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 24 ottobre 1995, relativa alla tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali, nonché alla libera circolazione di tali dati <sup>(1)</sup> e del regolamento (CE) n. 45/2001 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 18 dicembre 2000, concernente la tutela delle persone fisiche in relazione al trattamento dei dati personali da parte delle istituzioni e degli organismi comunitari e sulla libera circolazione di tali dati <sup>(2)</sup>. Il diritto fondamentale alla protezione dei dati personali deve essere pienamente ed efficacemente garantito in tutte le attività di farmacovigilanza. La salvaguardia della salute pubblica costituisce un interesse pubblico sostanziale e di conseguenza il trattamento dei dati personali è giustificato, a condizione che i dati personali identificabili siano trattati solo se necessario e solo se le parti coinvolte valutano tale necessità a ogni fase del processo di farmacovigilanza. Le autorità competenti nazionali e i titolari di autorizzazione all'immissione in commercio possono, se del caso, ricorrere a pseudonimi per sostituire i dati personali identificabili.
- (18) Le misure di cui al presente regolamento sono conformi al parere del comitato permanente dei medicinali per uso umano,

<sup>(1)</sup> GU L 281 del 23.11.1995, pag. 31.

<sup>(2)</sup> GU L 8 del 12.1.2001, pag. 1.

HA ADOTTATO IL PRESENTE REGOLAMENTO:

CAPO I

**Fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza**

Articolo 1

**Struttura del fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza**

1. Le informazioni contenute nel fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza sono esatte e rispecchiano il sistema di farmacovigilanza in atto.

2. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio può, se del caso, utilizzare distinti sistemi di farmacovigilanza per le diverse categorie di medicinali. Ciascuno di tali sistemi è descritto in un distinto fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza.

Tutti i medicinali per i quali il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha ottenuto un'autorizzazione all'immissione in commercio a norma della direttiva 2001/83/CE o del regolamento (CE) n. 726/2004 sono coperti da un fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza.

Articolo 2

**Contenuto del fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza**

Il fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza contiene almeno i seguenti elementi:

- 1) le seguenti informazioni sulla persona qualificata responsabile della farmacovigilanza:
  - a) una descrizione delle responsabilità, da cui risulti che essa dispone nel sistema di farmacovigilanza dell'autorità sufficiente per promuovere, mantenere e migliorare l'adempimento dei compiti e delle responsabilità di farmacovigilanza;
  - b) un succinto curriculum vitae, con un attestato della registrazione nella banca dati Eudravigilance;
  - c) le sue coordinate;
  - d) la procedura da seguire in sua assenza;
  - e) le coordinate e le responsabilità della persona di contatto per le questioni di farmacovigilanza se tale persona è stata nominata a livello nazionale conformemente all'articolo 104, paragrafo 4, della direttiva 2001/83/CE;
- 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 dei rapporti di sicurezza su casi individuali, valutazione, introduzione dei casi nella base dati sulla sicurezza, produzione del rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza, identificazione e analisi dei segnali, gestione

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;

- 3) una descrizione dell'ubicazione, della funzionalità e della responsabilità operativa dei sistemi informatici e delle banche dati utilizzate per ricevere, collazionare, registrare e comunicare le informazioni sulla sicurezza e una valutazione della loro idoneità allo scopo;
- 4) una descrizione del trattamento e della registrazione dei dati e del processo utilizzato per ciascuna delle seguenti attività di farmacovigilanza:
  - a) il monitoraggio permanente dell'equilibrio rischio/beneficio dei medicinali, il risultato di tale monitoraggio e il processo di decisione per l'adozione delle misure appropriate;
  - b) il funzionamento dei sistemi di gestione dei rischi e del monitoraggio dei risultati delle misure di minimizzazione dei rischi;
  - c) la raccolta, la valutazione e la comunicazione dei rapporti di sicurezza su casi individuali;
  - d) la stesura e la presentazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza;
  - e) le procedure di comunicazione agli operatori sanitari e al pubblico dei problemi di sicurezza e delle variazioni di sicurezza rispetto alle indicazioni figuranti nel riassunto delle caratteristiche del prodotto e nel foglio illustrativo;
- 5) una descrizione del sistema di qualità per lo svolgimento delle attività di farmacovigilanza, comprendente tutti i seguenti elementi:
  - a) una descrizione della gestione delle risorse umane di cui all'articolo 10, contenente i seguenti elementi: una descrizione della struttura organizzativa per lo svolgimento delle attività di farmacovigilanza con l'indicazione del luogo in cui sono conservate le registrazioni delle qualifiche del personale; una descrizione sommaria del concetto di formazione, con l'indicazione dell'ubicazione dei relativi fascicoli; istruzioni sui processi critici;
  - b) una descrizione del sistema di gestione delle registrazioni di cui all'articolo 12, compresa l'ubicazione dei documenti utilizzati per le attività di farmacovigilanza;
  - c) una descrizione del sistema di monitoraggio del funzionamento del sistema di farmacovigilanza e della conformità all'articolo 11;
- 6) se del caso, una descrizione delle attività e/o dei servizi affidati a terzi dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio a norma dell'articolo 6, paragrafo 1.

### Articolo 3

#### **Contenuto dell'allegato del fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza**

Il fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza è corredato di un allegato contenente i seguenti documenti:

- 1) un elenco dei medicinali coperti dal fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza, con l'indicazione della denominazione del medicinale, della denominazione comune internazionale (INN) delle sostanze attive e degli Stati membri in cui l'autorizzazione è valida;
- 2) un elenco delle regole e delle procedure scritte destinate ad assicurare la conformità all'articolo 11, paragrafo 1;
- 3) l'elenco degli affidamenti a terzi di cui all'articolo 6, paragrafo 2;
- 4) un elenco dei compiti delegati dalla persona qualificata per la farmacovigilanza;
- 5) un elenco di tutti gli audit programmati e completati;
- 6) se del caso, un elenco degli indicatori di prestazione di cui all'articolo 9;
- 7) se del caso, un elenco degli altri fascicoli di riferimento del sistema di farmacovigilanza detenuti dallo stesso titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio;
- 8) un registro contenente le informazioni di cui all'articolo 5, paragrafo 4.

### Articolo 4

#### **Conservazione**

1. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio conserva il fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza e, se necessario, lo rivede per tener conto dell'esperienza acquisita, del progresso tecnico e scientifico e delle modifiche della direttiva 2001/83/CE e del regolamento (CE) n. 726/2004.
2. Il fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza e il suo allegato sono soggetti al controllo delle versioni e indicano la data dell'ultimo aggiornamento effettuato dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.
3. Le deviazioni 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.
4. Senza pregiudizio delle prescrizioni del regolamento (CE) n. 1234/2008 della Commissione, del 24 novembre 2008, concernente l'esame delle variazioni dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio di medicinali per uso umano e di medicinali veterinari <sup>(1)</sup>, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio informa immediatamente l'agenzia di

qualsiasi cambiamento del luogo in cui è conservato il fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza o del nome e dei recapiti della persona qualificata responsabile per la farmacovigilanza. L'agenzia aggiorna di conseguenza la banca dati Eudra-vigilance di cui all'articolo 24, paragrafo 1, del regolamento (CE) n. 726/2004 e, se necessario, il portale web europeo dei medicinali di cui all'articolo 26, paragrafo 1, del regolamento (CE) n. 726/2004.

### Articolo 5

#### **Forma dei documenti contenuti nel fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza**

1. I documenti contenuti nel fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza sono completi e leggibili. Se del caso, le informazioni possono essere fornite sotto forma di grafici o diagrammi di flusso. Tutti i documenti sono indicizzati e archiviati in modo da poter essere esattamente e prontamente reperiti durante tutto il periodo di conservazione.
2. Le informazioni e i documenti del fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza possono essere presentati in moduli secondo il sistema descritto dettagliatamente nella guida alle buone pratiche di farmacovigilanza.
3. Il fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza può essere conservato in forma elettronica a condizione che i supporti utilizzati rimangano leggibili nel tempo e che una copia stampata chiaramente possa essere messa a disposizione per gli audit e le ispezioni.
4. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio annota nel registro di cui all'articolo 3, punto 8, ogni modifica del contenuto del fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza effettuata negli ultimi cinque anni, ad eccezione delle informazioni di cui all'articolo 2, punto 1, lettere da b) a e), e all'articolo 3. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio indica nel registro la data, la persona responsabile della modifica e, se del caso, il motivo della modifica.

### Articolo 6

#### **Affidamento a terzi**

1. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio può affidare a terzi talune attività del sistema di farmacovigilanza. Egli mantiene tuttavia l'intera responsabilità della completezza e dell'esattezza del fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza.
2. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio redige un elenco degli affidamenti a terzi di cui al paragrafo 1, in cui sono specificati i prodotti e i territori interessati.

### Articolo 7

#### **Disponibilità e luogo di conservazione del fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza**

1. Il fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza è conservato o nel luogo dell'Unione in cui sono svolte le principali attività di farmacovigilanza del titolare dell'autorizzazione

<sup>(1)</sup> GU L 334 del 24.11.2008, pag. 7.

all'immissione in commercio o nel luogo dell'Unione in cui opera la persona qualificata responsabile della farmacovigilanza.

2. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio assicura alla persona qualificata responsabile della farmacovigilanza un accesso permanente al fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza.

3. Il fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza è disponibile in permanenza e immediatamente per l'ispezione nel luogo in cui è conservato.

Se il fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza è conservato in forma elettronica in conformità all'articolo 5, paragrafo 3, è sufficiente ai fini del presente articolo che i dati conservati in forma elettronica siano direttamente disponibili nel luogo in cui è conservato il fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza.

4. Ai fini dell'articolo 23, paragrafo 4, della direttiva 2001/83/CE, l'autorità competente nazionale può limitare la sua richiesta a parti o moduli specifici del fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza e il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio sostiene i costi della presentazione della copia del fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza.

5. L'autorità competente nazionale e l'agenzia possono chiedere al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di trasmettere con periodicità regolare una copia del registro di cui all'articolo 3, punto 8.

#### CAPO II

### **Requisiti minimi dei sistemi di qualità per lo svolgimento delle attività di farmacovigilanza**

#### Sezione 1

### **Disposizioni generali**

#### Articolo 8

#### **Sistema di qualità**

1. I titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio, l'autorità competente nazionale e l'agenzia stabiliscono e utilizzano per lo svolgimento delle loro attività di farmacovigilanza un sistema di qualità adeguato ed efficace.

2. Il sistema di qualità copre la struttura organizzativa, le responsabilità, le procedure, i processi e le risorse, la gestione appropriata delle risorse, la gestione della conformità e la gestione delle registrazioni.

3. Il sistema di qualità si basa su tutte le seguenti attività:

- a) pianificazione della qualità: predisposizione di strutture e pianificazione di processi integrati e coerenti;
- b) aderenza alla qualità: adempimento dei compiti e delle responsabilità secondo i requisiti di qualità;
- c) controllo e assicurazione della qualità: monitoraggio e valutazione dell'efficacia delle strutture e dei processi stabiliti e dell'efficacia dei processi messi in atto;

d) miglioramenti della qualità: correzione e miglioramento delle strutture e dei processi se necessario.

4. Tutti gli elementi, i requisiti e le disposizioni adottati per il sistema di qualità sono documentati in modo sistematico e ordinato in forma di regole e procedure scritte, quali piani di qualità, manuali di qualità e registrazioni di qualità.

5. Tutte le persone che intervengono nelle procedure e nei processi dei sistemi di qualità stabiliti dalle autorità competenti nazionali e dall'agenzia per lo svolgimento delle attività di farmacovigilanza sono responsabili del buon funzionamento di tali sistemi di qualità e adottano un approccio sistematico alla qualità e all'attuazione e al mantenimento del sistema di qualità.

#### Articolo 9

### **Indicatori di prestazione**

1. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, le autorità competenti nazionali e l'agenzia possono utilizzare indicatori di prestazione per monitorare in modo continuo lo svolgimento delle attività di farmacovigilanza.

2. L'agenzia può pubblicare un elenco degli indicatori di prestazione sulla base di una raccomandazione del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza.

#### Sezione 2

### **Requisiti minimi dei sistemi di qualità per lo svolgimento delle attività di farmacovigilanza da parte dei titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio**

#### Articolo 10

### **Gestione delle risorse umane**

1. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dispone per svolgere le attività di farmacovigilanza di sufficiente personale competente e adeguatamente qualificato e addestrato.

Ai fini del primo comma, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio si assicura che la persona qualificata responsabile della farmacovigilanza abbia acquisito adeguate conoscenze teoriche e pratiche per lo svolgimento delle attività di farmacovigilanza. Se la persona qualificata non ha compiuto la formazione medica di base di cui all'articolo 24 della direttiva 2005/36/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 7 settembre 2005, relativa al riconoscimento delle qualifiche professionali <sup>(1)</sup>, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio si assicura che sia assistita da una persona in possesso di una formazione medica. Tale assistenza è debitamente documentata.

2. I compiti del personale direttivo e di controllo, compresa la persona qualificata responsabile della farmacovigilanza, sono definiti in un mansionario. I rapporti gerarchici sono definiti in un organigramma. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio si assicura che la persona qualificata responsabile della farmacovigilanza abbia l'autorità sufficiente per influire sul

<sup>(1)</sup> GU L 255 del 30.9.2005, pag. 22.

funzionamento del sistema di qualità e delle attività di farmacovigilanza del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

3. Il personale che partecipa alle attività di farmacovigilanza riceve una formazione iniziale e continua in relazione al suo ruolo e alle sue responsabilità. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio conserva i piani e le registrazioni della formazione per documentare, mantenere e sviluppare le competenze del personale e li mette a disposizione in caso di audit o ispezione.

4. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio fornisce istruzioni adeguate sulle procedure da seguire in situazioni di urgenza, in particolare per assicurare la continuità delle attività.

#### Articolo 11

##### Gestione della conformità

1. Procedure e processi specifici del sistema di qualità sono messi in atto per garantire:

- a) il monitoraggio continuo dei dati di farmacovigilanza, l'esame delle opzioni per la minimizzazione e la prevenzione dei rischi e l'adozione di appropriate misure da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio;
- b) la valutazione scientifica da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di tutte le informazioni sui rischi dei medicinali di cui al secondo comma dell'articolo 101, paragrafo 1, della direttiva 2001/83/CE;
- c) la trasmissione alla banca dati Eudravigilance di dati precisi e verificabili sulle reazioni avverse gravi e non gravi, entro i termini di cui all'articolo 107, paragrafo 3, rispettivamente primo e secondo comma, della direttiva 2001/83/CE;
- d) la qualità, l'integrità e la completezza delle informazioni sui rischi dei medicinali comunicate, comprese le procedure per evitare le doppie comunicazioni e convalidare i segnali in conformità all'articolo 21, paragrafo 2;
- e) una comunicazione efficace del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio con le autorità competenti nazionali e l'agenzia, in particolare la comunicazione riguardante nuovi rischi o cambiamenti di rischi esistenti, il fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza, i sistemi di gestione dei rischi, le misure di minimizzazione dei rischi, i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza, le azioni preventive e correttive e gli studi post-autorizzazione;
- f) l'aggiornamento da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio delle informazioni sul prodotto, alla luce delle conoscenze scientifiche, comprese le valutazioni e le raccomandazioni rese pubbliche attraverso il portale web europeo dei medicinali e sulla base di un monitoraggio continuo da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio delle informazioni pubblicate sul portale web europeo dei medicinali;

g) un'adeguata comunicazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di informazioni rilevanti in materia di sicurezza agli operatori sanitari e ai pazienti.

2. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, se ha affidato a terzi alcuni dei propri compiti di farmacovigilanza, mantiene la responsabilità di garantire che in relazione a tali compiti sia applicato un efficace sistema di qualità.

#### Articolo 12

##### Gestione delle registrazioni e conservazione dei dati

1. I titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio registrano tutte le informazioni relative alla farmacovigilanza e si assicurano che siano trattate e conservate in modo da poter essere comunicate, interpretate e verificate accuratamente.

I titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio predispongono un sistema di gestione delle registrazioni per tutti i documenti utilizzati per le attività di farmacovigilanza che permetta di reperire tali documenti e di rintracciare come e quando sono state esaminate le questioni di sicurezza e sono state prese decisioni al riguardo.

I titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio istituiscono meccanismi che consentano la tracciabilità e il follow-up dei rapporti sulle reazioni avverse.

2. I titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio adottano le disposizioni necessarie affinché gli elementi di cui all'articolo 2 siano conservati per almeno cinque anni dopo che i titolari stessi hanno formalmente posto fine al sistema descritto nel fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza.

I dati di farmacovigilanza e i documenti relativi ai singoli medicinali autorizzati sono conservati fintanto che il prodotto è autorizzato e almeno per i dieci anni seguenti la scadenza dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Tuttavia, i documenti sono conservati per un periodo più lungo se la legislazione dell'Unione o la legislazione nazionale lo richiedono.

#### Articolo 13

##### Audit

1. Con periodicità regolare sono effettuati audit basati sui rischi per assicurare la conformità del sistema di qualità ai requisiti di cui agli articoli 8, 10, 11 e 12 e per determinarne l'efficacia. Gli audit sono effettuati da persone che non hanno implicazioni o responsabilità dirette nelle questioni o nei processi oggetto dell'audit.

2. Se necessario, sono adottate misure correttive, ivi compreso un audit di follow-up delle carenze. Per ogni audit e ogni audit di follow-up è redatto un verbale contenente i risultati ottenuti, che è inviato alla dirigenza responsabile delle questioni oggetto dell'audit. Le date e i risultati degli audit e degli audit di follow-up sono documentati in conformità all'articolo 104, paragrafo 2, secondo comma, della direttiva 2001/83/CE.

## Sezione 3

**Requisiti minimi dei sistemi di qualità per lo svolgimento delle attività di farmacovigilanza da parte delle autorità competenti nazionali e dell'agenzia***Articolo 14***Gestione delle risorse umane**

1. Le autorità competenti nazionali e l'agenzia dispongono per svolgere le attività di farmacovigilanza di sufficiente personale competente e adeguatamente qualificato e addestrato.

Le strutture organizzative e la distribuzione dei compiti e delle responsabilità sono chiare e, per quanto necessario, accessibili. Sono stabiliti punti di contatto.

2. Il personale che partecipa alle attività di farmacovigilanza riceve una formazione iniziale e continua. Le autorità competenti nazionali e l'agenzia conservano i piani e le registrazioni della formazione per documentare, mantenere e sviluppare le competenze del personale e li mettono a disposizione in caso di audit.

3. Le autorità competenti nazionali e l'agenzia forniscono al loro personale istruzioni adeguate sulle procedure da seguire in situazioni di urgenza, in particolare per assicurare la continuità delle attività.

*Articolo 15***Gestione della conformità**

1. Le autorità competenti nazionali e l'agenzia stabiliscono procedure e processi specifici per raggiungere tutti i seguenti obiettivi:

- a) assicurare la valutazione della qualità e la completezza dei dati di farmacovigilanza presentati;
- b) assicurare la valutazione e l'elaborazione dei dati di farmacovigilanza entro le scadenze previste dalla direttiva 2001/83/CE e dal regolamento (CE) n. 726/2004;
- c) assicurare l'indipendenza nello svolgimento delle attività di farmacovigilanza;
- d) stabilire una comunicazione efficace tra le autorità competenti nazionali e tra le autorità competenti nazionali e l'agenzia, nonché con i pazienti, gli operatori sanitari, i titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio e il pubblico;
- e) garantire che le autorità competenti nazionali e l'agenzia si informino reciprocamente e informino la Commissione della loro intenzione di emanare avvisi relativi alla sicurezza di un medicinale autorizzato in più Stati membri o di una sostanza attiva contenuta in tale medicinale come previsto dall'articolo 106 bis della direttiva 2001/83/CE;
- f) effettuare ispezioni, comprese ispezioni pre-autorizzazione.

2. Oltre alle procedure di cui al paragrafo 1, le autorità competenti nazionali stabiliscono procedure per la raccolta e la registrazione di tutte le sospette reazioni avverse che si verificano nel loro territorio.

3. L'agenzia stabilisce procedure per il monitoraggio della letteratura medica di cui all'articolo 27 del regolamento (CE) n. 726/2004.

*Articolo 16***Gestione delle registrazioni e conservazione dei dati**

1. Le autorità competenti nazionali e l'agenzia registrano tutte le informazioni relative alla farmacovigilanza e si assicurano che siano trattate e conservate in modo da poter essere comunicate, interpretate e verificate accuratamente.

Esse predispongono un sistema di gestione delle registrazioni di tutti i documenti utilizzati per le attività di farmacovigilanza, che permetta di reperire tali documenti e di rintracciare come e quando sono state esaminate le questioni di sicurezza e sono state prese decisioni al riguardo.

2. Le autorità competenti nazionali e l'agenzia adottano le disposizioni necessarie affinché i documenti essenziali che descrivono il loro sistema di farmacovigilanza siano conservati per almeno cinque anni dopo che è stato posto formalmente fine al sistema.

I dati di farmacovigilanza e i documenti relativi ai singoli medicinali autorizzati sono conservati fintanto che il prodotto è autorizzato e almeno per i dieci anni seguenti la scadenza dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Tuttavia, i documenti sono conservati per un periodo più lungo se la legislazione dell'Unione o la legislazione nazionale lo richiedono.

*Articolo 17***Audit**

1. Con periodicità regolare sono effettuati, secondo una metodologia comune, audit basati sui rischi per assicurare la conformità del sistema di qualità ai requisiti di cui agli articoli 8, 14, 15 e 16 e la sua efficacia.

2. Se necessario, sono adottate misure correttive, ivi compreso un audit di follow-up delle carenze. I verbali degli audit sono inviati alla dirigenza responsabile delle questioni oggetto dell'audit. Le date e i risultati degli audit e degli audit di follow-up sono documentati.

## CAPO III

**Requisiti minimi per il monitoraggio dei dati nella banca dati Eudravigilance***Articolo 18***Disposizioni generali**

1. L'agenzia e le autorità competenti nazionali cooperano nel monitoraggio dei dati contenuti nella banca dati Eudravigilance.

2. Se hanno accesso alla banca dati Eudravigilance, i titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio monitorano i dati che vi sono contenuti.

3. I titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio, 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.

4. L'autorità competente di ciascuno Stato membro è responsabile del monitoraggio dei dati originari del territorio di quello Stato membro.

#### Articolo 19

##### Identificazione di cambiamenti dei rischi e di nuovi rischi

1. L'identificazione di nuovi rischi o di cambiamenti dei rischi si basa sull'identificazione e sull'analisi dei segnali concernenti un medicinale o una sostanza attiva.

Ai fini del presente capo, per «segnale» s'intende un'informazione proveniente da una o più fonti, osservazioni ed esperimenti compresi, che lascia supporre l'esistenza di una nuova associazione potenzialmente causale, o di un nuovo aspetto di un'associazione nota, tra un intervento e un evento o una serie di eventi collegati, avversi o benefici, ritenuta sufficientemente probabile da giustificare una verifica.

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

2. L'identificazione di un segnale avviene su base pluridisciplinare. L'identificazione dei segnali nella banca dati Eudravigilance è integrata, se del caso, da un'analisi statistica. Dopo aver consultato il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, l'agenzia può pubblicare un elenco di eventi medici di cui si deve tener conto per l'identificazione di un segnale.

#### Articolo 20

##### Metodologia per la determinazione del valore probatorio di un segnale

1. Le autorità competenti nazionali, i titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio e l'agenzia determinano il valore probatorio di un segnale utilizzando una metodologia riconosciuta, tenendo conto della rilevanza clinica, della forza quantitativa dell'associazione, della coerenza dei dati, della relazione esposizione-risposta, della plausibilità biologica, dei risultati delle sperimentazioni, delle possibili analogie e della natura e della qualità dei dati.

2. Diversi tipi di fattori possono essere presi in considerazione per stabilire l'ordine di priorità dei segnali, in particolare la novità dell'associazione o del medicinale, la forza dell'associazione, la gravità della reazione e la documentazione dei rapporti alla banca dati Eudravigilance.

3. Il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza riesamina periodicamente le metodologie utilizzate e pubblica, se del caso, raccomandazioni.

#### Articolo 21

##### Processo di gestione dei segnali

1. Il processo di gestione dei segnali comprende le seguenti attività: identificazione dei segnali, convalida dei segnali, conferma dei segnali, analisi e prioritizzazione dei segnali, valutazione dei segnali e raccomandazione di azione.

Ai fini del presente articolo, per «convalida dei segnali» s'intende il processo di valutazione dei dati che supportano il segnale rilevato per verificare che la documentazione disponibile contenga elementi sufficienti a dimostrare l'esistenza di una nuova potenziale associazione causale o un nuovo aspetto di un'associazione nota, e giustifichi quindi un'ulteriore analisi del segnale.

2. Quando un titolare di autorizzazione all'immissione in commercio rileva un nuovo segnale monitorando la banca dati Eudravigilance, lo convalida e informa immediatamente l'agenzia e le autorità competenti nazionali.

3. Se è considerata necessaria un'ulteriore analisi di un segnale convalidato, quest'ultimo 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. Fatti salvi i paragrafi 2 e 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.

5. I segnali confermati sono introdotti nel sistema di tracciatura gestito dall'agenzia e sono trasmessi al comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza per l'analisi iniziale e la prioritizzazione dei segnali in conformità all'articolo 107 *nonies*, paragrafo 2, della direttiva 2001/83/CE, e all'articolo 28 *bis*, paragrafo 2, del regolamento (CE) n. 726/2004.

6. L'agenzia informa immediatamente il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio interessato delle conclusioni del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza circa la valutazione di ogni segnale confermato.



### Articolo 22

#### Distribuzione dei compiti per la gestione dei segnali

1. Per i medicinali autorizzati a norma della direttiva 2001/83/CE in più di uno Stato membro e per le sostanze attive contenute in più medicinali per i quali è stata rilasciata almeno un'autorizzazione all'immissione in commercio a norma della direttiva 2001/83/CE, gli Stati membri possono concordare nell'ambito del gruppo di coordinamento di cui all'articolo 27 della direttiva 2001/83/CE di nominare uno Stato membro leader e, se del caso, uno Stato membro co-leader. Queste nomine sono riesaminate almeno ogni quattro anni.

Lo Stato membro leader monitora la banca dati Eudravigilance e convalida e conferma i segnali come previsto dall'articolo 21, paragrafi 3 e 4, per conto degli altri Stati membri. Lo Stato membro nominato co-leader assiste lo Stato membro leader nell'adempimento dei suoi compiti.

2. Quando nomina uno Stato membro leader ed eventualmente uno Stato membro co-leader, il gruppo di coordinamento può tener conto del fatto che uno Stato membro agisce da Stato membro di riferimento ai sensi dell'articolo 28, paragrafo 1, della direttiva 2001/83/CE o da relatore per la valutazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza ai sensi dell'articolo 107 *sexies* di tale direttiva.

3. L'agenzia pubblica sul portale web europeo dei medicinali l'elenco delle sostanze attive alle quali si applica la distribuzione dei compiti prevista dal presente articolo, indicando gli Stati membri nominati come leader e co-leader per il monitoraggio di tali sostanze nella banca dati Eudravigilance.

4. Fatte salve le disposizioni del paragrafo 1, tutti gli Stati membri restano responsabili del monitoraggio dei dati della banca dati Eudravigilance a norma dell'articolo 107 *nonies*, paragrafo 1, lettera c), e paragrafo 3, della direttiva 2001/83/CE.

5. Per i medicinali autorizzati in applicazione del regolamento (CE) n. 726/2004, l'agenzia è assistita nel monitoraggio dei dati della banca dati Eudravigilance dal relatore nominato dal comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza a norma dell'articolo 62, paragrafo 1, del regolamento (CE) n. 726/2004.

### Articolo 23

#### Supporto all'identificazione dei segnali

L'agenzia fornisce un supporto al monitoraggio della banca dati Eudravigilance dando alle autorità competenti nazionali accesso alle seguenti informazioni:

- a) dati e rapporti statistici che consentano un esame di tutte le reazioni avverse segnalate alla banca dati Eudravigilance in relazione a una sostanza attiva o a un medicinale;
- b) interrogazioni personalizzate a sostegno della valutazione dei rapporti di sicurezza su casi individuali e di serie di casi;

c) raggruppamento e stratificazione personalizzati dei dati che permettano l'individuazione dei gruppi di pazienti a maggior rischio di insorgenza di reazioni avverse o a rischio di reazioni avverse più gravi;

d) metodi di identificazione statistica dei segnali.

L'agenzia fornisce inoltre un adeguato sostegno per il monitoraggio della banca dati Eudravigilance da parte dei titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio.

### Articolo 24

#### Tracciabilità dell'identificazione dei segnali

1. Le autorità competenti nazionali e l'agenzia tengono traccia delle loro attività di identificazione dei segnali svolte nella banca dati Eudravigilance, delle relative interrogazioni e dei loro risultati.

2. La tracciabilità permette di ricostruire in che modo i segnali sono stati rilevati e in che modo i segnali convalidati e confermati sono stati valutati.

### CAPO IV

#### Terminologia, formati e norme

### Articolo 25

#### Uso della terminologia internazionale

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 dalla Conferenza internazionale sull'armonizzazione dei requisiti tecnici per la registrazione dei prodotti farmaceutici per uso umano (*International Conference 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 della farmacopea europea;

c) la terminologia della norma EN ISO 11615:2012 «Informatica sanitaria, Identificazione dei medicinali (IDMP) — Elementi e strutture dei dati per l'identificazione unica e lo scambio di informazioni regolamentate sui prodotti medicinali» (ISO/FDIS 11615:2012);

d) la terminologia della norma EN ISO 11616:2012 «Informatica sanitaria, Identificazione dei medicinali (IDMP) — Elementi e strutture dei dati per l'identificazione unica e lo scambio di informazioni regolamentate sui prodotti farmaceutici» (ISO/FDIS 11616:2012);

- e) la terminologia della norma EN ISO 11238:2012 «Informatica sanitaria, Identificazione dei medicinali (IDMP) — Elementi e strutture dei dati per l'identificazione unica e lo scambio di informazioni regolamentate sulle sostanze» (ISO/FDIS 11238:2012);
- f) la terminologia della norma EN ISO 11239:2012 «Informatica sanitaria, Identificazione dei medicinali (IDMP) — Elementi e strutture dei dati per l'identificazione unica e lo scambio di informazioni regolamentate sulle forme delle dosi farmaceutiche, le unità di presentazione e le vie di somministrazione» (ISO/FDIS 11239:2012);
- g) la terminologia della norma EN ISO 11240:2012 «Informatica sanitaria, Identificazione dei medicinali (IDMP) — Elementi e strutture dei dati per l'identificazione unica e lo scambio delle unità di misura» (ISO/FDIS 11240:2012).

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

3. Gli Stati membri, i titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio e l'agenzia monitorano l'uso della terminologia di cui al paragrafo 1 sistematicamente o per mezzo di una regolare valutazione casuale.

#### Articolo 26

##### Uso di formati e norme internazionali

1. Per la descrizione, 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, le autorità competenti nazionali, i titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio e l'agenzia utilizzano i formati e le norme seguenti:

- a) XEVPRM (*Extended Eudravigilance Medicinal Product Report Message*), che è il formato 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) 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. 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 27953-2: 2011 «Informatica sanitaria, Rapporti di sicurezza su casi individuali (ICSR) in farmacovigilanza — parte 2: Requisiti dei rapporti ICSR per i prodotti farmaceutici per uso umano» (ISO 27953-2: 2011);

- b) EN ISO 11615:2012 «Informatica sanitaria, Identificazione dei prodotti medicinali (IDMP) — Elementi e strutture dei dati per l'identificazione unica e lo scambio di informazioni regolamentate sui medicinali» (ISO/FDIS 11615:2012);

- c) EN ISO 11616:2012 «Informatica sanitaria, Identificazione dei medicinali (IDMP) — Elementi e strutture dei dati per l'identificazione unica e lo scambio di informazioni regolamentate sui prodotti farmaceutici» (ISO/FDIS 11616:2012);

- d) EN ISO 11238:2012 «Informatica sanitaria, Identificazione dei medicinali (IDMP) — Elementi e strutture dei dati per l'identificazione unica e lo scambio di informazioni regolamentate sulle sostanze» (ISO/FDIS 11238:2012);

- e) EN ISO 11239:2012 «Informatica sanitaria, Identificazione dei medicinali (IDMP) — Elementi e strutture dei dati per l'identificazione unica e lo scambio di informazioni regolamentate sulle forme delle dosi farmaceutiche, le unità di presentazione e le vie di somministrazione» (ISO/FDIS 11239:2012);

- f) EN ISO 11240:2012 «Informatica sanitaria, Identificazione dei medicinali (IDMP) — Elementi e strutture dei dati per l'identificazione unica e lo scambio delle unità di misura» (ISO/FDIS 11240:2012).

## CAPO V

**Trasmissione dei rapporti sulle sospette reazioni avverse***Articolo 27***Rapporti di sicurezza su casi individuali**

I rapporti di sicurezza su casi individuali sono utilizzati per notificare alla banca dati Eudravigilance le sospette reazioni avverse a un medicinale che si osservano in un paziente in uno specifico momento.

*Articolo 28***Contenuto dei rapporti di sicurezza su casi individuali**

1. Gli Stati membri e i titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio si assicurano che i rapporti di sicurezza su casi individuali siano per quanto possibile completi e comunicano gli aggiornamenti di tali rapporti alla banca dati Eudravigilance in modo accurato e affidabile.

In caso di notifica accelerata, nel rapporto di sicurezza sul caso individuale sono menzionati almeno un segnalatore identificabile, un paziente identificabile, una sospetta reazione avversa e il medicinale o i medicinali in questione.

2. Gli Stati membri e i titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio registrano i dati necessari per ottenere informazioni di follow-up sui rapporti di sicurezza su casi individuali. Il follow-up dei rapporti è adeguatamente documentato.

3. Quando notificano sospette reazioni avverse, gli Stati membri e i titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio comunicano tutte le informazioni disponibili su ogni caso individuale, in particolare:

- a) informazioni amministrative: tipo di rapporto, data e numero di identificazione unico mondiale del caso, identificazione unica del mittente e tipo di mittente; data esatta alla quale il rapporto è stato inizialmente ricevuto dalla fonte e data esatta di ricevimento delle informazioni più recenti; altri identificatori e loro fonti nonché, se del caso, i riferimenti ad altri documenti disponibili detenuti dal mittente del rapporto di sicurezza sul caso individuale;
- b) riferimenti alla letteratura secondo lo «stile Vancouver» stabilito dal comitato internazionale dei redattori di riviste mediche <sup>(1)</sup> per le reazioni avverse segnalate nella letteratura mondiale, con un'ampia sintesi in inglese dell'articolo;
- c) tipo di studio, nome dello studio e numero dello studio dello sponsor o numero di registrazione dello studio per i rapporti da studi non coperti dalla direttiva 2001/20/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 4 aprile 2001, concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative degli Stati membri relative all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione

della sperimentazione clinica di medicinali ad uso umano <sup>(2)</sup>;

- d) informazioni sulle fonti primarie: dati di identificazione del segnalatore, con indicazione dello Stato membro di residenza e delle qualifiche professionali;
- e) dati di identificazione del paziente (e del genitore nel caso di un rapporto genitore-bambino), con indicazione dell'età al momento della comparsa della prima reazione, della fascia di età, del periodo di gestazione se la reazione o l'evento sono stati osservati nel feto, peso, altezza, sesso, data dell'ultima mestruazione e/o periodo di gestazione al momento dell'esposizione;
- f) precedenti clinici pertinenti e condizioni concorrenti;
- g) la denominazione, come definita all'articolo 1, punto 20, della direttiva 2001/83/CE, dei medicinali sospettati di essere collegati al verificarsi della reazione avversa, compresi i medicinali interagenti o, se la denominazione non è nota, le sostanze attive e ogni altra caratteristica che permetta l'identificazione dei medicinali, in particolare il nome del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, il numero dell'autorizzazione all'immissione in commercio, il paese dell'autorizzazione all'immissione in commercio, la forma farmaceutica e le vie di somministrazione (per il genitore), le indicazioni per l'uso nel caso, la dose somministrata, la data di inizio e di fine della somministrazione, le misure adottate nei riguardi dei medicinali, l'effetto del dechallenge e rechallenge per i medicinali sospetti;
- h) per i medicinali biologici, i numeri di lotto;
- i) i medicinali concomitanti, individuati come indicato alla lettera g), non sospettati di essere collegati al verificarsi della reazione avversa e la terapia farmaceutica precedente per il paziente (e per il genitore), se del caso;
- j) informazioni sulle sospette reazioni avverse: data d'inizio e di fine delle sospette reazioni avverse o durata, gravità, esito delle sospette reazioni avverse al momento dell'ultima osservazione, intervalli di tempo tra somministrazione del medicinale sospetto e inizio della reazione avversa, le esatte parole o brevi frasi utilizzate dal segnalatore per descrivere le reazioni e Stato membro o paese terzo in cui si è verificata la sospetta reazione avversa;
- k) risultati dei test e delle procedure pertinenti per l'esame del paziente;
- l) in caso di decesso del paziente, data e causa dichiarata del decesso, comprese le cause determinate all'autopsia;
- m) una relazione clinica, se possibile, che fornisca tutte le informazioni pertinenti per i casi individuali, ad eccezione delle reazioni avverse non gravi;
- n) motivi di annullamento o modifica di un rapporto di sicurezza su un caso individuale.

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

<sup>(2)</sup> *GU L 121 dell'1.5.2001, pag. 34.*

Ai fini della lettera b), su richiesta dell'agenzia, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio che ha trasmesso il rapporto iniziale fornisce una copia dell'articolo in questione, tenendo conto delle restrizioni relative ai diritti d'autore, e una traduzione completa dell'articolo in inglese.

Ai fini della lettera h), è messa in atto una procedura di follow-up per ottenere il numero di lotto se non è indicato nel rapporto iniziale.

Ai fini della lettera m), l'informazione è presentata in una sequenza temporale logica, nella cronologia dell'esperienza del paziente, compresi l'evoluzione clinica, le misure terapeutiche, l'esito e le informazioni di follow-up ottenute; nella relazione sono riassunte anche le risultanze autoptiche o post mortem pertinenti.

4. Se le sospette reazioni avverse sono notificate in formato testo e con descrizioni testuali in una lingua ufficiale dell'Unione europea diversa dall'inglese, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio fornisce, oltre al testo originale integrale, un suo riassunto in inglese.

Gli Stati membri possono trasmettere le reazioni cliniche nella loro lingua ufficiale. Se l'agenzia o altri Stati membri lo richiedono per la valutazione dei potenziali segnali, ne forniscono una traduzione.

Per le segnalazioni di sospette reazioni avverse provenienti dall'esterno dell'Unione è utilizzata la lingua inglese.

#### Articolo 29

### **Formato della trasmissione elettronica delle sospette reazioni avverse**

Gli Stati membri e i titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio utilizzano i formati di cui all'articolo 26 e la terminologia di cui all'articolo 25 per la trasmissione elettronica delle sospette reazioni avverse.

#### CAPO VI

### **Piani di gestione dei rischi**

#### Articolo 30

#### **Contenuto del piano di gestione dei rischi**

1. Il piano di gestione dei rischi stabilito dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio contiene i seguenti elementi:

- a) un'identificazione o caratterizzazione del profilo di sicurezza del medicinale in questione;
- b) un'indicazione di come caratterizzare ulteriormente il profilo di sicurezza del medicinale in questione;
- c) una documentazione delle misure di prevenzione o minimizzazione dei rischi associati al medicinale, con una valutazione dell'efficacia di tali interventi;
- d) una documentazione degli obblighi post-autorizzazione imposti come condizione dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

2. I prodotti contenenti la stessa sostanza attiva e appartenenti allo stesso titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio possono essere oggetto, se opportuno, dello stesso piano di gestione dei rischi.

3. Se un piano di gestione dei rischi fa riferimento a studi post-autorizzazione, indica se tali studi sono intrapresi, gestiti o

finanziati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio volontariamente o in forza di obblighi imposti dalle autorità competenti nazionali, dall'agenzia o dalla Commissione. Tutti gli obblighi post-autorizzazione sono indicati, con il relativo calendario, nella sintesi del piano di gestione dei rischi.

#### Articolo 31

### **Sintesi del piano di gestione dei rischi**

1. La sintesi del piano di gestione dei rischi da mettere a disposizione del pubblico, in conformità all'articolo 106, lettera c), della direttiva 2001/83/CE, e all'articolo 26, paragrafo 1, lettera c), del regolamento (CE) n. 726/2004, include gli elementi principali del piano di gestione dei rischi con particolare attenzione alle attività di minimizzazione dei rischi e, per quanto concerne le specifiche sulla sicurezza del medicinale interessato, informazioni importanti sui rischi potenziali e individuati e le informazioni mancanti.

2. Se un piano di gestione dei rischi concerne più medicinali, per ciascuno di essi è fornita una sintesi separata del piano di gestione dei rischi.

#### Articolo 32

### **Aggiornamenti del piano di gestione dei rischi**

1. Quando il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio aggiorna un piano di gestione dei rischi, presenta il piano aggiornato alle autorità competenti nazionali o all'agenzia, secondo il caso. Previo accordo delle autorità competenti nazionali o dell'agenzia, secondo il caso, il titolare dell'autorizzazione può presentare solo i moduli interessati dall'aggiornamento. Se necessario, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio fornisce alle autorità competenti o all'agenzia una sintesi aggiornata del piano di gestione dei rischi.

2. Ogni versione presentata del piano di gestione dei rischi è contraddistinta da un nuovo numero ed è datata.

#### Articolo 33

### **Formato del piano di gestione dei rischi**

Il formato del piano di gestione dei rischi è riportato nell'allegato I.

#### CAPO VII

### **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza**

#### Articolo 34

### **Contenuto dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza**

1. Il rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza si basa su tutti i dati disponibili ed è incentrato sulle nuove informazioni emerse dopo la chiusura dei dati dell'ultimo rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza.

2. Il rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza fornisce una stima precisa della popolazione esposta al medicinale e comprende tutti i dati relativi al volume delle vendite e al volume delle prescrizioni. Questa stima dell'esposizione è accompagnata da un'analisi qualitativa e quantitativa dell'uso effettivo che indica, se del caso, in che modo l'uso effettivo differisce dall'uso indicato sulla base di tutti i dati di cui dispone il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, compresi i risultati degli studi osservazionali o di utilizzazione del medicinale.

3. Il rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza contiene i risultati delle valutazioni dell'efficacia delle attività di minimizzazione dei rischi pertinenti per la valutazione dei rischi e dei benefici.

4. I titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio non sono tenuti a includere sistematicamente gli elenchi dettagliati dei casi individuali, comprese le reazioni cliniche, nel rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza, ma riportano le reazioni cliniche nella sezione relativa alla valutazione dei rischi del rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza se fa parte integrante dell'analisi scientifica di un segnale o di un problema di sicurezza figurante in tale sezione.

5. Sulla base della valutazione dei dati cumulati relativi alla sicurezza e dell'analisi dei rischi e dei benefici, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio trae conclusioni nel rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza circa la necessità di modifiche e/o misure, comprese le implicazioni per il riassunto approvato delle caratteristiche del prodotto per i prodotti per i quali è presentato il rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza.

6. Salvo diversa indicazione nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione e delle frequenze di presentazione di cui all'articolo 107 *quater* della direttiva 2001/83/CE o diverso accordo con le autorità competenti nazionali o con l'agenzia, secondo il caso, è predisposto un unico rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza per tutti i medicinali contenenti la stessa sostanza attiva e autorizzati per uno stesso titolare di autorizzazione all'immissione in commercio. Il rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza copre tutte le indicazioni, le vie di somministrazione, le forme di dosaggio e i regimi posologici, indipendentemente dal fatto che i medicinali siano autorizzati sotto nomi diversi e con procedure distinte. Se del caso, i dati relativi a una particolare indicazione, forma di dosaggio, via di somministrazione o posologia sono presentati in una sezione separata del rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza e i problemi di sicurezza sono trattati di conseguenza.

7. Salvo diversa indicazione nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione e delle frequenze di presentazione di cui all'articolo 107 *quater* della direttiva 2001/83/CE, se la sostanza oggetto del rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza è anche autorizzata come componente di un medicinale a combinazione fissa, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio o presenta un separato rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza per la combinazione di sostanze attive autorizzate per lo stesso titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, con rimandi ai rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per le singole sostanze, o fornisce i dati relativi alla combinazione in uno dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per le singole sostanze.

#### Articolo 35

### Formato dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza

1. I rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza sono trasmessi per via elettronica nel formato di cui all'allegato II.

2. L'agenzia può pubblicare modelli per i moduli di cui all'allegato II.

#### CAPO VIII

### Studi sulla sicurezza post-autorizzazione

#### Articolo 36

#### Campo di applicazione

1. Le disposizioni del presente capo si applicano agli studi sulla sicurezza post-autorizzazione non interventistici intrapresi, gestiti o finanziati dai titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio in forza degli obblighi imposti da un'autorità competente nazionale, dall'agenzia o dalla Commissione a norma degli articoli 21 *bis* e 22 *bis* della direttiva 2001/83/CE e degli articoli 10 e 10 *bis* del regolamento (CE) n. 726/2004.

2. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenta in lingua inglese il protocollo di studio, il riassunto del rapporto finale dello studio e il rapporto dello studio, forniti a norma degli articoli 107 *quindicies* e 107 *septdecies* della direttiva 2001/83/CE, a eccezione degli studi da condurre solo nello Stato membro che ne impone l'obbligo a norma dell'articolo 22 *bis* della direttiva 2001/83/CE. Per questi ultimi studi il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio fornisce una traduzione inglese del titolo e del riassunto del protocollo di studio e una traduzione inglese del riassunto del rapporto finale dello studio.

3. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio provvede a che tutte le informazioni dello studio siano trattate e conservate in modo da poter essere accuratamente comunicate, interpretate e verificate e a che sia tutelata la riservatezza dei dati relativi ai soggetti dello studio. Egli provvede a conservare in forma elettronica il dataset analitico e i programmi statistici utilizzati per generare i dati contenuti nel rapporto finale dello studio e a metterli a disposizione in caso di audit o di ispezione.

4. L'agenzia può pubblicare modelli di protocollo, di riassunto e di rapporto finale dello studio.

#### Articolo 37

#### Definizioni

Ai fini delle disposizioni del presente capo, si intende per:

- 1) «inizio della raccolta dei dati»: la data a partire dalla quale le informazioni sul primo soggetto in studio sono registrate per la prima volta nel dataset dello studio o, nel caso di uso secondario di dati, la data in cui ha inizio l'estrazione dei dati;
- 2) «fine della raccolta dei dati»: la data a partire dalla quale il dataset analitico è interamente disponibile.

#### Articolo 38

### Formato degli studi sulla sicurezza post-autorizzazione

I protocolli, i riassunti e i rapporti finali degli studi sulla sicurezza post-autorizzazione non interventistici sono presentati nel formato di cui all'allegato III.

## CAPO IX

**Disposizioni finali***Articolo 39***Protezione dei dati**

Il presente regolamento si applica senza pregiudizio degli obblighi delle autorità competenti nazionali e dei titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio relativi al trattamento dei dati personali previsti dalla direttiva 95/46/CE o degli obblighi dell'agenzia relativi al trattamento dei dati personali previsti dal regolamento (CE) n. 45/2001.

*Articolo 40***Disposizioni transitorie**

1. L'obbligo per i titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio, le autorità competenti nazionali e l'agenzia di uti-

lizzare la terminologia di cui all'articolo 25, paragrafo 1, lettere da c) a g), si applica a decorrere dal 1° luglio 2016.

2. L'articolo 26, paragrafo 2, si applica a decorrere dal 1° luglio 2016.

3. L'obbligo per i titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio di conformarsi al formato e al contenuto di cui agli articoli da 29 a 38 si applica a decorrere dal 10 gennaio 2013.

*Articolo 41*

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

Esso si applica a decorrere dal 10 luglio 2012.

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

Fatto a Bruxelles, il 19 giugno 2012

*Per la Commissione*

*Il presidente*

José Manuel BARROSO

## ALLEGATO I

**Piani di gestione dei rischi***Formato del piano di gestione dei rischi*

Il piano di gestione dei rischi è costituito dai seguenti moduli:

Parte I: Presentazione dei prodotti

Parte II: Specifica di sicurezza

Modulo SI: Epidemiologia delle indicazioni e popolazioni bersaglio

Modulo SII: Parte non clinica della specifica di sicurezza

Modulo SIII: Esposizione nelle sperimentazioni cliniche

Modulo SIV: Popolazioni non studiate nelle sperimentazioni cliniche

Modulo SV: Esperienza post-autorizzazione

Modulo SVI: Altri requisiti UE per la specifica di sicurezza

Modulo SVII: Rischi noti e potenziali

Modulo SVIII: Sommario dei problemi di sicurezza

Parte III: Piano di farmacovigilanza (compresi gli studi sulla sicurezza post-autorizzazione)

Parte IV: Piani per gli studi di efficacia post-autorizzazione

Parte V: Misure di minimizzazione dei rischi (inclusa la valutazione dell'efficacia delle attività di minimizzazione dei rischi)

Parte VI: Sommario del piano di gestione dei rischi

Parte VII: Allegati

---

## ALLEGATO II

**Formato dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza**

Il rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza è costituito dai seguenti moduli:

Parte I Pagina di frontespizio comprendente la firma

Parte II Sintesi

Parte III Indice

1. Introduzione
2. Status mondiale dell'autorizzazione all'immissione in commercio
3. Misure adottate per motivi di sicurezza nel periodo di riferimento
4. Modifiche alle informazioni di riferimento sulla sicurezza
5. Esposizione stimata e modelli d'uso
  - 5.1. Esposizione cumulativa dei soggetti nelle sperimentazioni cliniche
  - 5.2. Esposizione cumulativa e di intervallo dei pazienti in base all'esperienza della commercializzazione
6. Dati in tabelle di sintesi
  - 6.1. Informazioni di riferimento
  - 6.2. Tabelle di sintesi cumulative degli eventi avversi gravi da sperimentazioni cliniche
  - 6.3. Tabelle di sintesi cumulative e di intervallo da fonti di dati post-commercializzazione
7. Sintesi dei risultati significativi delle sperimentazioni cliniche durante il periodo considerato
  - 7.1. Sperimentazioni cliniche completate
  - 7.2. Sperimentazioni cliniche in corso
  - 7.3. Follow-up a lungo termine
  - 7.4. Altri usi terapeutici del medicinale
  - 7.5. Nuovi dati di sicurezza relativi a terapie basate su una combinazione fissa
8. Risultati degli studi non interventistici
9. Informazioni provenienti da altre sperimentazioni cliniche e fonti
10. Dati non clinici
11. Letteratura
12. Altri rapporti periodici
13. Mancanza di efficacia nelle sperimentazioni cliniche controllate
14. Informazioni dell'ultima ora



15. Riepilogo dei segnali: nuovi, in corso o chiusi
  16. Valutazione dei segnali e dei rischi
    - 16.1. Sommari dei problemi di sicurezza
    - 16.2. Valutazione dei segnali
    - 16.3. Valutazione dei rischi e delle nuove informazioni
    - 16.4. Caratterizzazione dei rischi
    - 16.5. Efficacia della minimizzazione dei rischi (se pertinente)
  17. Valutazione dei benefici
    - 17.1. Principali informazioni di base sull'efficacia
    - 17.2. Nuove informazioni sull'efficacia
    - 17.3. Caratterizzazione dei benefici
  18. Analisi integrata dei benefici e dei rischi per le indicazioni autorizzate
    - 18.1. Contesto dei benefici e dei rischi e alternative importanti
    - 18.2. Valutazione dell'analisi dei benefici e dei rischi
  19. Conclusioni e azioni
  20. Appendici del rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza
-

## ALLEGATO III

**Protocolli, riassunti e rapporti finali per gli studi sulla sicurezza post-autorizzazione**1. *Formato del protocollo di studio*

1. Titolo: titolo informativo comprendente un termine di uso comune indicante il disegno dello studio e il medicinale, la sostanza o la classe di farmaci interessati e un sottotitolo con un identificatore di versione e la data dell'ultima versione.
2. Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.
3. Parti responsabili, con un elenco di tutte le istituzioni che hanno collaborato e degli altri siti di studio pertinenti.
4. Sintesi: sommario autonomo del protocollo di studio, comprendente le seguenti sezioni:
  - a) titolo e sottotitoli con indicazione della versione e della data del protocollo e nome e affiliazione dell'autore principale;
  - b) motivazione e contesto;
  - c) tema e obiettivi della ricerca;
  - d) disegno dello studio;
  - e) popolazione;
  - f) variabili;
  - g) fonti dei dati;
  - h) dimensione dello studio;
  - i) analisi dei dati;
  - j) tappe.
5. Modifiche e aggiornamenti: ogni modifica e aggiornamento sostanziale del protocollo di studio dopo l'inizio della raccolta dei dati, con indicazione del motivo e della data della modifica o dell'aggiornamento e un riferimento alla sezione del protocollo interessata.
6. Tappe: tabella con le date previste per le seguenti tappe:
  - a) inizio della raccolta dei dati;
  - b) fine della raccolta dei dati;
  - c) relazioni di avanzamento dello studio di cui all'articolo 107 *quaterdecies*, paragrafo 5, della direttiva 2001/83/CE;
  - d) relazioni intermedie sui risultati dello studio, se del caso;
  - e) rapporto finale sui risultati dello studio.
7. Motivazione e contesto: descrizione dei rischi per la sicurezza, del profilo di sicurezza o delle misure di gestione dei rischi che hanno portato a imporre l'obbligo dello studio per un'autorizzazione all'immissione in commercio.
8. Tema e obiettivi della ricerca secondo la decisione dell'autorità competente nazionale che ha imposto l'obbligo dello studio.
9. Metodi di ricerca: descrizione dei metodi di ricerca:
  - a) disegno dello studio;
  - b) impostazione: popolazione studiata definita in termini di persone, luogo, periodo e criteri di selezione, con indicazione dei motivi di ogni criterio di inclusione e di esclusione. Se è intrapreso un campionamento da una popolazione d'origine, sono forniti una descrizione della popolazione d'origine e i dettagli dei metodi di campionamento. Se lo studio consiste in un esame sistematico o in una meta-analisi, è fornita una spiegazione dei criteri di selezione e di ammissibilità degli studi;
  - c) variabili;

- d) fonti dei dati: strategie e fonti di dati per la determinazione delle esposizioni, degli esiti e di tutte le altre variabili rilevanti per gli obiettivi dello studio. Se lo studio utilizzerà una fonte di dati esistente, come le cartelle cliniche elettroniche, sono riportate informazioni sulla validità della registrazione e della codificazione dei dati. Nel caso di un esame sistematico o di una meta-analisi, sono descritti la strategia e i processi di ricerca e i metodi di conferma dei dati da parte degli sperimentatori;
  - e) dimensione dello studio: dimensione dello studio progettato, precisione ricercata per le stime dello studio e calcolo della dimensione minima dello studio che permette di identificare un rischio predeterminato con un potere interpretativo predeterminato;
  - f) gestione dei dati;
  - g) analisi dei dati;
  - h) controllo della qualità;
  - i) limitazioni dei metodi di ricerca.
10. Protezione dei soggetti umani: misure dirette a garantire il rispetto delle prescrizioni nazionali e dell'Unione che garantiscono il benessere e i diritti dei partecipanti a studi non interventistici sulla sicurezza post-autorizzazione.
11. Gestione e segnalazione degli eventi avversi delle reazioni avverse e di altri eventi medici importanti nel corso dello studio
12. Piani di diffusione e comunicazione dei risultati dello studio
13. Riferimenti

#### 2. Formato del riassunto del rapporto finale dello studio

1. Titolo e sottotitoli con indicazione della data del riassunto e del nome e dell'affiliazione dell'autore principale
2. Parole chiave (non più di cinque parole chiave indicanti le principali caratteristiche dello studio)
3. Motivazione e contesto
4. Tema e obiettivi della ricerca
5. Disegno dello studio
6. Impostazione
7. Soggetti e dimensione dello studio, inclusi i «dropout»
8. Variabili e fonti dei dati
9. Risultati
10. Discussione (compresa, se del caso, una valutazione dell'impatto dei risultati dello studio sul rapporto rischi/benefici del prodotto)
11. Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
12. Nome e affiliazione dei principali sperimentatori

#### 3. Formato del rapporto finale dello studio

1. Titolo: titolo comprendente un termine di uso comune indicante il disegno dello studio; sottotitoli con indicazione della data del rapporto finale, del nome e dell'affiliazione dell'autore principale.
2. Riassunto: riassunto autonomo, come alla sezione 2 del presente allegato.
3. Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio: nome e indirizzo.
4. Sperimentatori: nomi, titoli, titoli di studio, indirizzi e affiliazioni dello sperimentatore principale e degli altri sperimentatori, con un elenco di tutte le istituzioni primarie che hanno collaborato e degli altri siti di studio pertinenti.
5. Tappe: date delle seguenti tappe:
  - a) inizio della raccolta dei dati (date previste ed effettive);
  - b) fine della raccolta dei dati (date previste ed effettive);
  - c) rapporti di avanzamento dello studio;

- d) rapporti intermedi sui risultati dello studio, se del caso;
  - e) rapporto finale sui risultati dello studio (data previste ed effettive);
  - f) altre tappe importanti per lo studio, compresa la data di iscrizione nel registro elettronico degli studi.
6. Motivazione e contesto: descrizione dei problemi di sicurezza che hanno portato a intraprendere lo studio ed esame critico dei dati pubblicati e non pubblicati al riguardo, con una valutazione delle informazioni pertinenti e delle lacune nelle conoscenze che lo studio intende colmare.
  7. Tema e obiettivi della ricerca.
  8. Modifiche e aggiornamenti del protocollo: ogni modifica e aggiornamento sostanziale del protocollo di studio dopo l'inizio della raccolta dei dati, con indicazione del motivo di ogni modifica o aggiornamento.
  9. Metodi di ricerca
    - 9.1. Disegno dello studio: elementi chiave del disegno dello studio e motivi della scelta.
    - 9.2. Impostazione: impostazione, luoghi e date pertinenti per lo studio, compresi i periodi di reclutamento, follow-up e raccolta di dati. Nel caso di una revisione sistematica o di una meta-analisi, caratteristiche dello studio utilizzate come criteri di ammissibilità, con indicazione dei motivi.
    - 9.3. Soggetti: popolazione d'origine e criteri di eleggibilità per i soggetti dello studio. Sono indicati le fonti e i metodi di selezione dei partecipanti, compresi, se del caso, i metodi di accertamento dei casi e numero e motivi dei «dropout».
    - 9.4. Variabili: esiti, esposizioni, predittori, possibili fattori confondenti e modificatori di effetto, comprese le definizioni operative. Sono indicati i criteri diagnostici, se del caso.
    - 9.5. Fonti dei dati e misurazione: per ciascuna variabile di interesse, fonti dei dati e metodi di valutazione e misurazione. Se lo studio ha utilizzato una fonte di dati esistenti, come le cartelle cliniche elettroniche, sono riportate informazioni sulla validità della registrazione e codifica dei dati. Nel caso di una revisione sistematica o di una meta-analisi, descrizione di tutte le fonti di informazioni, strategia di ricerca, metodi di selezione degli studi, metodi di estrazione dei dati e procedure per ottenere o confermare i dati dagli sperimentatori.
    - 9.6. Distorsioni
    - 9.7. Dimensione dello studio: dimensione dello studio, motivazioni dei calcoli della dimensione dello studio e metodi per raggiungere la dimensione dello studio prevista.
    - 9.8. Trasformazione dei dati: trasformazioni, calcoli od operazioni sui dati, con indicazione del modo in cui i dati quantitativi sono stati trattati nell'analisi, dei raggruppamenti scelti e dei motivi della scelta.
    - 9.9. Metodi statistici: descrizione:
      - a) delle principali misure di sintesi;
      - b) dei metodi statistici applicati allo studio;
      - c) dei metodi utilizzati per esaminare sottogruppi e interazioni;
      - d) del trattamento dei dati mancanti;
      - e) delle analisi di sensibilità;
      - f) delle modifiche del piano di analisi dei dati incluso nel protocollo dello studio, con indicazione dei motivi di tali modifiche.
    - 9.10. Controllo della qualità: meccanismi per garantire la qualità e l'integrità dei dati.
  10. Risultati, con le seguenti sottosezioni:
    - 10.1. Partecipanti: numero dei soggetti in ogni fase dello studio. Nel caso di una revisione sistematica o di una meta-analisi, numero degli studi selezionati, valutati per l'eleggibilità e inclusi nella revisione, con i motivi di esclusione in ogni fase.
    - 10.2. Dati descrittivi: caratteristiche dei partecipanti allo studio, informazioni sulle esposizioni e sui possibili fattori confondenti e numero di partecipanti con dati mancanti. Nel caso di una revisione sistematica o di una meta-analisi, caratteristiche di ogni studio da cui i dati sono stati estratti.

- 10.3. Dati sugli esiti: numero dei soggetti dello studio per categorie di esiti principali.
  - 10.4. Principali risultati: stime non corrette e, se del caso, corrette per i fattori confondenti e loro precisione. Ove opportuno, le stime del rischio relativo sono convertite in rischio assoluto per un periodo di tempo significativo.
  - 10.5. Altre analisi.
  - 10.6. Eventi avversi e reazioni avverse.
  11. Discussione
    - 11.1. Risultati principali: risultati principali con riferimento agli obiettivi dello studio, ricerche precedenti che confermano o contraddicono i risultati dello studio sulla sicurezza post-autorizzazione e, se del caso, l'impatto dei risultati sul rapporto rischio/beneficio del prodotto.
    - 11.2. Limiti: limiti dello studio tenendo conto delle circostanze che possono aver influito sulla qualità o sull'integrità dei dati, limiti dell'approccio dello studio e metodi utilizzati per porvi rimedio, fonti di possibili distorsioni e imprecisioni e convalida degli eventi. Sono prese in esame la direzione e l'ampiezza delle possibili distorsioni.
    - 11.3. Interpretazione: interpretazione dei risultati considerando gli obiettivi, i limiti, la molteplicità delle analisi, i risultati di studi simili e altre evidenze pertinenti.
    - 11.4. Generalizzabilità.
  12. Riferimenti.
-