

REGULAMENTUL DE PUNERE ÎN APLICARE (UE) 2022/20 AL COMISIEI**din 7 ianuarie 2022****de stabilire a normelor de aplicare a Regulamentului (UE) nr. 536/2014 al Parlamentului European și al Consiliului în ceea ce privește stabilirea normelor și a procedurilor pentru cooperarea statelor membre cu privire la evaluarea siguranței studiilor clinice intervenționale****(Text cu relevanță pentru SEE)**

COMISIA EUROPEANĂ,

având în vedere Tratatul privind funcționarea Uniunii Europene,

având în vedere Regulamentul (UE) nr. 536/2014 al Parlamentului European și al Consiliului din 16 aprilie 2014 privind studiile clinice intervenționale cu medicamente de uz uman și de abrogare a Directivei 2001/20/CE ⁽¹⁾, în special articolul 44 alineatul (2),

întrucât:

- (1) Regulamentul (UE) nr. 536/2014 stabilește cadrul juridic pentru efectuarea de studii clinice intervenționale cu medicamente de uz uman în Uniune pentru a asigura faptul că drepturile, siguranța și bunăstarea subiecților („participanților”) sunt protejate și că datele generate sunt fiabile și solide. În special, deși responsabilitatea generală pentru asigurarea siguranței participanților revine sponsorului studiului clinic intervențional, aceasta este consolidată printr-o supraveghere suplimentară din partea statelor membre, inclusiv prin cooperarea acestora în ceea ce privește evaluarea siguranței medicamentelor pentru investigație clinică.
- (2) Articolele 42 și 43 din Regulamentul (UE) nr. 536/2014 prevăd că sponsorul unui studiu clinic intervențional trebuie să raporteze reacțiile adverse grave neașteptate suspectate la medicamentele pentru investigație clinică utilizate în cadrul studiului clinic intervențional și să prezinte anual Agenției Europene pentru Medicamente („agenția”) rapoarte privind siguranța prin intermediul bazei de date menționate la articolul 40 alineatul (1) din regulamentul menționat. Informațiile raportate în temeiul dispozițiilor respective trebuie transmise de către agenție statelor membre în cauză, care trebuie să coopereze la evaluarea informațiilor respective, cu implicarea comitetului de etică competent, după caz, în conformitate cu articolul 44 din Regulamentul (UE) nr. 536/2014.
- (3) Instituirea unui cadru prin stabilirea normelor pentru cooperarea dintre statele membre în ceea ce privește evaluarea informațiilor și a rapoartelor prezentate în temeiul articolelor 42 și 43 din Regulamentul (UE) nr. 536/2014 consolidează armonizarea siguranței și sporește controlul supravegherii siguranței în Uniune. Acest lucru trebuie să consolideze siguranța participanților în studiile clinice intervenționale și să contribuie la îmbunătățirea robusteții datelor în ceea ce privește profilul de siguranță al medicamentelor pentru investigație clinică și al substanțelor active corespunzătoare acestora.
- (4) Supravegherea siguranței substanțelor active utilizate ca medicamente pentru investigație clinică în studiile clinice intervenționale autorizate într-un singur stat membru (substanțe active mononaționale), a substanțelor active din medicamentele pentru investigație clinică utilizate ca referință, inclusiv ca placebo, și a substanțelor active utilizate în medicamentele auxiliare nu trebuie să intre în domeniul de aplicare al prezentului regulament.
- (5) Pentru a asigura o cooperare eficientă și eficientă între statele membre în ceea ce privește evaluarea informațiilor și a rapoartelor prezentate în temeiul articolelor 42 și 43 din Regulamentul (UE) nr. 536/2014, pentru fiecare substanță activă utilizată în medicamentele pentru investigație clinică, trebuie să fie desemnat un stat membru care să evalueze informațiile și rapoartele respective („statul membru responsabil de evaluarea siguranței”), pe baza unei repartizări echitabile a volumului de muncă între statele membre și a expertizei existente privind substanța activă dată.
- (6) Ținând seama de numărul mare de substanțe active a căror examinare este abandonată pe parcursul ciclului de dezvoltare și de faptul că numai o parte dintre substanțele active vor fi investigate ca substanțe active multinaționale în Uniune, informațiile privind siguranța pentru o substanță activă mononațională trebuie să fie evaluate de statul membru raportor. Respectivul evaluări efectuate de statul membru raportor trebuie să fie înregistrate astfel încât să

(1) JO L 158, 27.5.2014, p. 1.

asigure transparența și să permită continuitatea în cazul în care o substanță activă inițial mononațională devine o substanță activă multinațională, de exemplu prin extinderea studiului clinic intervențional la un alt stat membru sau în cazul în care un alt stat membru a autorizat un studiu clinic intervențional care implică aceeași substanță activă. Odată ce o substanță activă mononațională devine multinațională, aceasta trebuie să beneficieze de o evaluare coordonată a siguranței.

- (7) Selectarea primului stat membru responsabil de evaluarea siguranței în cazul unei substanțe active în ceea ce privește cooperarea în materie de siguranță este determinată de statul membru raportor, menționat la articolul 5 din Regulamentul (UE) nr. 536/2014, al primului studiu clinic intervențional care utilizează această substanță activă în Uniune. Statul membru raportor trebuie să selecteze statul membru responsabil de evaluarea siguranței atunci când mai multe state membre își exprimă interesul, respectiv când niciun stat membru nu își exprimă interesul, de a deveni stat membru responsabil de evaluarea siguranței pentru o substanță activă.
- (8) Sarcinile legate de evaluarea siguranței trebuie să fie repartizate în mod proporțional între statele membre. Volumul de muncă legat de supravegherea siguranței unei substanțe active poate depinde, printre altele, de cunoștințele existente privind siguranța substanței active și de adaptările la riscuri în ceea ce privește frecvența examinării și amploarea evaluărilor.
- (9) Pentru a menține o distribuție proporțională a volumului de muncă între statele membre de-a lungul timpului, trebuie să fie posibil, la cererea statului membru inițial responsabil de evaluarea siguranței, să se transfere rolul de stat membru responsabil de evaluarea siguranței atunci când statul membru inițial responsabil de evaluarea siguranței nu mai este un stat membru vizat în niciun studiu clinic intervențional care implică utilizarea unei substanțe active sau când volumul său de muncă legat de rolul de stat membru responsabil de evaluarea siguranței devine disproporționat de mare în comparație cu volumul de muncă al celorlalte state membre. Cu toate acestea, este necesar să se asigure continuitatea evaluării siguranței în orice moment pe parcursul procesului de reselectie a statului membru responsabil de evaluarea siguranței.
- (10) Statele membre responsabile de evaluarea siguranței trebuie să evalueze informațiile transmise ca reacții adverse grave neașteptate suspectate, precum și informațiile conținute în rapoartele anuale privind siguranța, menționate la articolele 42 și 43 din Regulamentul (UE) nr. 536/2014. Atunci când apar probleme de siguranță ca urmare a acestor evaluări, statul membru responsabil de evaluarea siguranței trebuie să elaboreze recomandări generale cu privire la siguranța substanței active pentru statele membre raportoare și pentru statele membre vizate de studiile clinice intervenționale care implică medicamente pentru investigație clinică ce conțin substanță activă respectivă. Acest lucru permite statelor membre raportoare relevante și statelor membre în cauză să ia măsuri corective adecvate și proporționale și alte acțiuni pentru supravegherea siguranței substanței active, atunci când acest lucru este necesar.
- (11) În plus, statele membre raportoare pot lua în considerare implicarea statului membru responsabil de evaluarea siguranței în evaluarea cererilor de modificare substanțială a informațiilor de referință privind siguranța, transmise în conformitate cu articolul 16 din Regulamentul (UE) nr. 536/2014. Modificările substanțiale ale informațiilor de referință privind siguranța pot avea implicații pentru determinarea caracterului așteptat al reacțiilor adverse grave și, prin urmare, pentru raportarea reacțiilor adverse grave neașteptate suspectate. Prin urmare, pentru a determina caracterul așteptat al reacțiilor adverse grave în legătură cu un medicament pentru investigație clinică, este oportun să se stabilească o abordare armonizată a evaluării siguranței utilizând, ca bază, un document de referință comun. Statul membru raportor și statele membre în cauză vor rămâne responsabile de evaluarea oricărei modificări substanțiale a informațiilor de referință privind siguranța.
- (12) Pentru a consolida suplimentar supravegherea și armonizarea, precum și pentru a evita situația în care diferite state membre responsabile de evaluarea siguranței evaluează diferite medicamente pentru investigație clinică care utilizează aceeași substanță activă, este necesar ca, ori de câte ori este posibil, un singur stat membru responsabil de evaluarea siguranței să evalueze siguranța tuturor medicamentelor pentru investigație clinică care conțin aceeași substanță activă, indiferent de forma farmaceutică, concentrația sau indicația studiată și indiferent dacă acestea sunt

utilizate în mai multe studii clinice intervenționale gestionate de același sponsor sau de sponsori diferiți. O astfel de abordare coordonată a evaluării siguranței, bazată mai degrabă pe substanța activă decât pe medicamentul pentru investigație clinică, evită dublarea eforturilor și, în același timp, oferă statelor membre responsabile de evaluarea siguranței un context suficient pentru evaluările privind siguranța acesteia. Această abordare este, de asemenea, în conformitate cu orientările relevante privind *Development Safety Update Report* (raportul actualizat privind siguranța) al Consiliului internațional pentru armonizarea cerințelor tehnice de înregistrare a produselor farmaceutice de uz uman (ICH E2F), care recomandă un raport actualizat unic privind siguranța pentru o substanță activă, în vederea promovării unei analize cuprinzătoare.

- (13) Trebuie adoptată o abordare bazată pe riscuri în ceea ce privește frecvența examinării informațiilor privind siguranța, amploarea evaluării acestora și termenele de evaluare și raportare. Adaptările la riscuri trebuie să depindă de cunoștințele despre profilul de siguranță al substanței active. De exemplu, substanțele active care dețin o autorizație de introducere pe piață în Uniune pot fi examinate mai rar în comparație cu substanțele active neautorizate.
- (14) Sistemele de informații relevante care sunt gestionate de agenție, inclusiv Sistemul de informații privind studiile clinice intervenționale, baza de date EudraVigilance și Dicționarul de Medicamente al UE, trebuie să sprijine cooperarea statelor membre în ceea ce privește evaluarea siguranței substanțelor active utilizate ca medicamente pentru investigație clinică în studiile clinice intervenționale. Acest lucru ar permite integrarea informațiilor privind evaluarea siguranței studiilor clinice intervenționale și cooperarea în acest domeniu, ceea ce va contribui în mod semnificativ la o mai bună înțelegere a siguranței medicamentelor care sunt planificate să intre sau care sunt deja disponibile pe piața Uniunii.
- (15) Comisia trebuie să fie în măsură să verifice dacă statele membre supraveghează în mod corect respectarea normelor stabilite pentru evaluarea coordonată a siguranței în ceea ce privește informațiile prezentate în rapoartele privind reacțiile adverse grave neașteptate suspectate și în rapoartele anuale privind siguranța.
- (16) Măsurile prevăzute de prezentul regulament sunt conforme cu avizul Comitetului permanent pentru medicamente de uz uman instituit prin Directiva 2001/83/CE a Parlamentului European și a Consiliului (*).
- (17) Prezentul regulament trebuie să se aplice de la aceeași dată ca și Regulamentul (UE) nr. 536/2014,

ADOPTĂ PREZENTUL REGULAMENT:

CAPITOLUL I

DISPOZIȚII GENERALE

Articolul 1

Obiect și domeniu de aplicare

- (1) Prezentul regulament stabilește normele privind cooperarea statelor membre în ceea ce privește:
 - (a) selectarea statelor membre responsabile de evaluarea siguranței în conformitate cu articolul 3;
 - (b) evaluarea informațiilor transmise cu privire la reacțiile adverse grave neașteptate suspectate și a informațiilor conținute în rapoartele anuale privind siguranța în conformitate cu articolele 6 și 7;
 - (c) elaborarea de recomandări pentru statele membre raportoare, menționate la articolul 5 din Regulamentul (UE) nr. 536/2014, și pentru statele membre în cauză, menite să abordeze problemele în materie de siguranță care rezultă din evaluările menționate la litera (b) și să sugereze măsuri corective și alte acțiuni de supraveghere a siguranței legate de substanța activă;

(*) 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 (JO L 311, 28.11.2001, p. 67).

- (d) implicarea statelor membre responsabile de evaluarea siguranței în evaluarea modificărilor substanțiale ale informațiilor de referință privind siguranța în conformitate cu articolul 5 alineatul (1) litera (c) și cu articolul 9 alineatul (2) litera (c);
- (e) coordonarea dintre statele membre raportoare și statele membre în cauză în ceea ce privește punerea în aplicare a măsurilor corective recomandate și a acțiunilor de atenuare a riscurilor în conformitate cu articolul 8;
- (f) cooperarea dintre statele membre responsabile de evaluarea siguranței, statele membre raportoare și statele membre în cauză în ceea ce privește studiile clinice intervenționale care utilizează aceeași substanță activă, în conformitate cu articolele 5, 8 și 9.

(2) Prezentul regulament se aplică tuturor substanțelor active care sunt utilizate în medicamentele pentru investigație clinică în studiile clinice intervenționale autorizate în cel puțin două state membre, în conformitate cu articolul 8 din Regulamentul (UE) nr. 536/2014, indiferent dacă studiul clinic intervențional în cauză a fost autorizat în temeiul regulamentului respectiv sau, inițial, în temeiul Directivei 2001/20/CE ⁽³⁾ și, ulterior, în temeiul Regulamentului (UE) nr. 536/2014.

(3) Prezentul regulament nu se aplică substanțelor active mononaționale, substanțelor active din medicamentele pentru investigație clinică utilizate ca produse de referință, inclusiv ca placebo, sau substanțelor active utilizate în medicamentele auxiliare.

Articolul 2

Definiții

- (1) În sensul prezentului regulament, se aplică definițiile termenilor „medicament”, „substanță activă” și „reacție adversă” prevăzute la articolul 1 punctele 2, 3a și, respectiv, 11, din Directiva 2001/83/CE.
- (2) În sensul prezentului regulament, se aplică următoarele definiții:
 - (a) „studiu clinic intervențional multinațional” înseamnă un studiu clinic intervențional pentru care sponsorul a depus un dosar de cerere în mai multe state membre prin intermediul portalului UE;
 - (b) „informații de referință privind siguranța” înseamnă informațiile privind siguranța din cea mai recentă versiune aprobată a dosarului studiului clinic intervențional, care servește drept bază pentru determinarea caracterului așteptat al unei reacții adverse de către sponsor;
 - (c) „stat membru responsabil de evaluarea siguranței” înseamnă statul membru care evaluează informațiile transmise ca reacții adverse grave neașteptate suspectate în conformitate cu articolul 42 din Regulamentul (UE) nr. 536/2014, precum și informațiile conținute în rapoartele anuale privind siguranța transmise în conformitate cu articolul 43 din regulamentul respectiv, pentru studiile clinice intervenționale care implică medicamente pentru investigație clinică ce conțin aceeași substanță activă, indiferent de forma farmaceutică, concentrația sau indicația studiată și indiferent dacă acestea sunt utilizate în unul sau mai multe studii clinice intervenționale gestionate de același sponsor sau de sponsori diferiți;
 - (d) „stat membru principal responsabil de evaluarea siguranței” înseamnă statul membru responsabil de evaluarea siguranței care coordonează evaluările siguranței pentru diferite substanțe active în cadrul unui studiu clinic intervențional sau al mai multor studii clinice intervenționale, efectuate de mai multe state membre responsabile de evaluarea siguranței;
 - (e) „substanță activă nouă pentru cooperarea în materie de siguranță” înseamnă o substanță activă care nu a fost utilizată anterior într-un medicament pentru investigație clinică în niciun studiu clinic intervențional autorizat în Uniune în temeiul Regulamentului (UE) nr. 536/2014 și pentru care, prin urmare, nu există un stat membru responsabil de evaluarea siguranței desemnat;
 - (f) „problemă de siguranță în legătură cu un medicament pentru investigație clinică” înseamnă informații privind siguranța medicamentului pentru investigație clinică cu un potențial impact negativ asupra raportului beneficiu-risc sau cu implicații pentru sănătatea publică;

⁽³⁾ Directiva 2001/20/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 4 aprilie 2001 de apropiere a actelor cu putere de lege și a actelor administrative ale statelor membre privind aplicarea bunelor practici clinice în cazul efectuării de studii clinice pentru evaluarea produselor medicamentoase de uz uman (JO L 121, 1.5.2001, p. 34).

- (g) „substanță activă mononațională” înseamnă o substanță activă care este utilizată într-un medicament pentru investigație clinică în studiul (studiile) clinic(e) intervențional(e) autorizat(e) într-un singur stat membru;
- (h) „substanță activă multinațională” înseamnă o substanță activă care este utilizată într-un medicament pentru investigație clinică în studiul (studiile) clinic(e) intervențional(e) autorizat(e) în mai multe state membre;
- (i) „examinare a reacțiilor adverse grave neașteptate suspectate” înseamnă identificarea sistematică a reacțiilor adverse grave neașteptate suspectate care necesită o evaluare ce conduce la o decizie privind necesitatea de a informa statele membre raportoare și statele membre în cauză.

CAPITOLUL II

EVALUAREA COORDONATĂ A SIGURANȚEI

Articolul 3

Selectarea statului membru responsabil de evaluarea siguranței

(1) Pentru fiecare substanță activă care este utilizată în studiile clinice intervenționale autorizate în Uniune în conformitate cu Regulamentul (UE) nr. 536/2014 se selectează un stat membru responsabil de evaluarea siguranței, în fiecare dintre următoarele situații:

- (a) sponsorul prezintă mai multor state membre, în conformitate cu articolul 5 sau 11 din Regulamentul (UE) nr. 536/2014, un dosar de cerere de autorizare a unui studiu clinic intervențional cu o substanță activă nouă pentru cooperarea în materie de siguranță și cel puțin două state membre autorizează respectivul studiu clinic intervențional în conformitate cu articolul 8 din regulamentul respectiv;
- (b) o modificare substanțială prin care se adaugă o substanță activă nouă pentru cooperarea în materie de siguranță la un studiu clinic intervențional este autorizată în cel puțin două state membre în cauză, în conformitate cu articolele 19 și, respectiv, 23 din Regulamentul (UE) nr. 536/2014;
- (c) o substanță activă mononațională devine substanță activă multinațională.

(2) În situațiile descrise la alineatul (1) literele (a) și (b), orice stat membru, indiferent dacă a primit sau nu a primit cererea menționată la literele respective, își poate exprima interesul, prin intermediul instrumentelor informatice descrise la articolul 11, de a deveni statul membru responsabil de evaluarea siguranței, în termen de 7 zile de la autorizarea studiului clinic intervențional sau a modificării substanțiale în al doilea stat membru în cauză. În cazul în care mai multe state membre își exprimă interesul, statul membru raportor selectează statul membru responsabil de evaluarea siguranței în termen de 5 zile de la sfârșitul perioadei de 7 zile menționate în prima teză, ținând seama de expertiza existentă a statelor membre în ceea ce privește substanța activă și de repartizarea echitabilă a volumului de muncă între statele membre. Dacă niciun stat membru nu își exprimă interesul, în termen de 12 zile de la autorizarea studiului clinic intervențional sau a modificării substanțiale în al doilea stat membru în cauză, statul membru raportor numește statul membru responsabil de evaluarea siguranței din rândul statelor membre în cauză, ținând seama de repartizarea echitabilă a volumului de muncă între acestea.

(3) În cazul în care autorizarea unui studiu clinic intervențional sau a unei modificări substanțiale prin adăugarea unei substanțe active la un studiu clinic intervențional se referă la o substanță activă pentru care a fost deja numit un stat membru responsabil de evaluarea siguranței, statul membru responsabil de evaluarea siguranței în cauză este desemnat, de asemenea, drept stat membru responsabil de evaluarea siguranței pentru studiul clinic intervențional nou sau modificat, indiferent dacă cererea a fost depusă de același sponsor sau de un sponsor diferit. Acest lucru este valabil și în cazul în care statul membru existent responsabil de evaluarea siguranței (i) nu este un stat membru în cauză pentru studiul clinic intervențional, (ii) a refuzat cererea privind studiul clinic intervențional și (iii) a primit o cerere limitată doar la aspectele vizate de partea I a raportului de evaluare menționat la articolul 11 din Regulamentul (UE) nr. 536/2014, precum și (iv) atunci când studiul clinic intervențional nu mai este în desfășurare pe teritoriul său.

(4) În cazul în care o substanță activă, care nu este utilizată în niciun studiu clinic intervențional în curs în Uniune, dar pentru care a existat în trecut un stat membru responsabil de evaluarea siguranței, este reintrodusă prin autorizarea unui nou studiu clinic intervențional sau a unei modificări substanțiale a unui studiu clinic intervențional, statul membru responsabil de evaluarea siguranței este desemnat drept stat membru responsabil de evaluarea siguranței pentru substanța activă respectivă în studiul clinic intervențional nou sau modificat.

(5) Statul membru raportor al studiului clinic intervențional verifică dacă există un stat membru responsabil de evaluarea siguranței pentru orice substanță activă utilizată în medicamentele pentru investigație clinică în studiul clinic intervențional, pe baza informațiilor furnizate în conformitate cu articolul 11 alineatul (3) litera (b). În cazul în care a fost deja selectat un stat membru responsabil de evaluarea siguranței pentru substanța activă respectivă, statul membru raportor îl informează cu privire la studiul clinic intervențional respectiv imediat după autorizarea studiului clinic intervențional respectiv de către cel puțin un stat membru în cauză, în conformitate cu articolul 8 din Regulamentul (UE) nr. 536/2014.

(6) În situația descrisă la alineatul (1) litera (c), atunci când este necesar, noul stat membru raportor notifică statul membru raportor inițial. Statul membru raportor inițial lansează și aplică procedura de selecție pentru stabilirea statului membru responsabil de evaluarea siguranței în conformitate cu alineatul (2) fără întârzieri nejustificate după ce studiul clinic intervențional din al doilea stat membru a fost autorizat.

(7) Atunci când un studiu clinic intervențional implică utilizarea mai multor medicamente pentru investigație clinică cu substanțe active noi diferite pentru cooperarea în materie de siguranță, statul membru raportor se asigură că este desemnat un stat membru responsabil de evaluarea siguranței pentru fiecare substanță activă nouă pentru cooperarea în materie de siguranță în cadrul studiului clinic intervențional respectiv.

(8) Statul membru responsabil de evaluarea siguranței primește sarcina de a evalua substanța activă, iar identitatea statului membru responsabil de evaluarea siguranței este înregistrată de către statul membru raportor în termen de cel mult 12 zile de la notificarea autorizării unui studiu clinic intervențional care implică o substanță activă nouă pentru cooperarea în materie de siguranță în cel de al doilea stat membru.

Articolul 4

Modificarea statului membru responsabil de evaluarea siguranței

(1) În cazul în care statul membru responsabil de evaluarea siguranței unei substanțe active nu mai este un stat membru în cauză în niciun studiu clinic intervențional care implică utilizarea substanței active respective sau în cazul în care statul membru responsabil de evaluarea siguranței are un volum de muncă disproporționat în comparație cu alte state membre, statul membru responsabil de evaluarea siguranței în cauză poate iniția procedura de selectare a unui nou stat membru responsabil de evaluarea siguranței în conformitate cu articolul 3 alineatul (2). Dacă este posibil, procedura respectivă este lansată după prezentarea raportului final de evaluare referitor la raportul anual privind siguranța de către statul membru responsabil de evaluarea siguranței.

Statul membru responsabil de evaluarea siguranței care inițiază procedura menționată la primul paragraf îndeplinește sarcinile atribuite statului membru raportor la articolul 3 alineatul (2).

(2) Orice stat membru se poate oferi voluntar în orice moment să preia rolul de stat membru responsabil de evaluarea siguranței, cu condiția ca statul membru inițial responsabil de evaluarea siguranței să fie de acord.

(3) Atunci când este desemnat un nou stat membru responsabil de evaluarea siguranței în temeiul alineatului (1) sau (2), statul membru inițial responsabil de evaluarea siguranței își înregistrează identitatea în sistemele de informații menționate la articolul 11 pentru fiecare studiu clinic intervențional relevant, fără întârzieri nejustificate.

(4) În situațiile menționate la alineatele (1) și (2), statul membru inițial responsabil de evaluarea siguranței continuă să își îndeplinească sarcinile până când sunt prezentate toate rapoartele și înregistrările finale de evaluare a siguranței, inclusiv raportul de evaluare al ultimului raport anual privind siguranța, iar noul stat membru responsabil de evaluarea siguranței este înregistrat în sistemele de informații menționate la articolul 11 în conformitate cu alineatul (3).

(5) Prin derogare de la alineatul (4), statul membru inițial responsabil de evaluarea siguranței poate renunța la acest rol imediat, fără a finaliza evaluările în curs și fără a prezenta rapoartele și înregistrările de evaluare corespunzătoare, cu condiția ca noul stat membru responsabil de evaluarea siguranței să fie de acord.

*Articolul 5***Rolul și sarcinile statului membru responsabil de evaluarea siguranței**

- (1) Statul membru responsabil de evaluarea siguranței are următoarele sarcini în ceea ce privește substanța activă atribuită conținută în medicamentele pentru investigație clinică care sunt utilizate în studiile clinice intervenționale autorizate în Uniune:
- (a) să examineze și să evalueze informațiile privind toate reacțiile adverse grave neașteptate suspectate raportate în baza de date EudraVigilance în conformitate cu articolul 42 din Regulamentul (UE) nr. 536/2014, indiferent dacă au apărut în state membre sau în țări terțe, precum și informațiile conținute în rapoartele anuale privind siguranța, în conformitate cu articolele 6 și 7, urmând o abordare bazată pe riscuri;
 - (b) să identifice problemele de siguranță legate de substanța activă și de medicamentul pentru investigație clinică, pe baza evaluărilor menționate la litera (a);
 - (c) să sprijine, la cererea statului membru raportor, evaluarea aspectelor legate de informațiile de referință privind siguranța din cererea inițială menționată la articolele 5 și 11 din Regulamentul (UE) nr. 536/2014 sau dintr-o cerere de modificare substanțială menționată la articolul 16 din regulamentul respectiv;
 - (d) să solicite sponsorilor informațiile lipsă sau informații suplimentare care sunt necesare pentru evaluări sau pentru cooperarea în ceea ce privește evaluarea siguranței;
 - (e) să prezinte rapoarte de evaluare și alte înregistrări referitoare la evaluarea siguranței în conformitate cu articolele 6, 7 și 11, pentru a se asigura că toate statele membre raportoare și statele membre în cauză primesc informații adecvate privind studiile clinice intervenționale care utilizează aceeași substanță activă;
 - (f) să elaboreze și să transmită recomandări statelor membre raportoare și statelor membre în cauză cu privire la siguranța substanței active, astfel încât, dacă este necesar, să poată fi luate măsuri corective și alte acțiuni pentru supravegherea siguranței substanței active, în conformitate cu articolul 8;
 - (g) să acorde asistență cu privire la orice problemă suplimentară de siguranță legată de substanța activă în cauză, la cererea statelor membre raportoare sau a statelor membre în cauză.
- (2) Statul membru responsabil de evaluarea siguranței își îndeplinește sarcinile timp de trei luni de la încheierea ultimului studiu clinic intervențional cu substanța activă în toate statele membre în cauză. Acesta prezintă raportul final de evaluare referitor la ultimul raport anual privind siguranța pentru substanța activă, fără întârzieri nejustificate.
- (3) Comitetele de etică responsabile sunt implicate în evaluările siguranței efectuate de statul membru responsabil de evaluarea siguranței, atunci când o astfel de implicare este prevăzută în legislația națională a statului membru responsabil de evaluarea siguranței.

*Articolul 6***Examinarea și evaluarea reacțiilor adverse grave neașteptate suspectate**

- (1) Cel puțin o dată la 15 zile calendaristice, are loc o examinare a bazei de date EudraVigilance menționate la articolul 5 alineatul (1) litera (a).
- (2) În cazul medicamentelor pentru investigație clinică care dețin o autorizație de introducere pe piață în Uniune, statul membru responsabil de evaluarea siguranței poate decide să reducă frecvența examinării menționate la alineatul (1) la cel puțin o dată la 30 de zile calendaristice.
- (3) În cazul în care nivelul cunoștințelor privind profilul de siguranță al substanței active sau gradul de deviere de la practica clinică uzuală în utilizarea substanței active impun acest lucru, statul membru responsabil de evaluarea siguranței aplică o frecvență de examinare mai mare decât cea prevăzută la alineatele (1) și (2). Statul membru responsabil de evaluarea siguranței înregistrează rezultatul și data examinării în sistemele de informații menționate la articolul 11.

(4) În cazul în care apar probleme privind siguranța substanței active în urma examinării reacțiilor adverse grave neașteptate suspectate raportate, statul membru responsabil de evaluarea siguranței:

- (a) evaluează informațiile privind reacțiile adverse grave neașteptate suspectate și transmite o evaluare inițială cât mai curând posibil, dar nu mai târziu de 15 zile de la examinare;
- (b) actualizează evaluarea inițială cât mai curând posibil după ce au devenit disponibile informații suplimentare din partea sponsorului în conformitate cu articolul 42 alineatul (2) din Regulamentul (UE) nr. 536/2014 sau în conformitate cu articolul 5 alineatul (1) litera (d) din prezentul regulament;
- (c) notifică fără întârzieri nejustificate problemele în materie de siguranță identificate în legătură cu un medicament pentru investigație clinică tuturor statelor membre raportoare și statelor membre vizate de studiile clinice intervenționale care implică substanța activă în cauză.

Transmiterea și punerea în comun a evaluării menționate la literele (a) și (b) și notificarea menționată la litera (c) se realizează prin intermediul sistemelor de informații menționate la articolul 11.

(5) Statul membru responsabil de evaluarea siguranței extinde amploarea evaluării menționate la alineatul (4) și scurtează termenele acestei evaluări în cazul în care riscul pentru siguranța participanților la un studiu clinic intervențional impune acest lucru.

(6) În cazul în care sunt solicitate informații suplimentare în temeiul articolului 5 alineatul (1) litera (d), în contextul evaluării reacțiilor adverse grave neașteptate suspectate, iar sponsorul nu confirmă primirea cererii de informații până la (i) termenul stabilit de statul membru responsabil de evaluarea siguranței sau (ii) la 7 zile de la transmiterea cererii, oricare dintre acestea survine mai târziu, statul membru responsabil de evaluarea siguranței notifică toate statele membre raportoare și statele membre vizate de un studiu clinic intervențional care utilizează substanța activă să aibă în vedere luarea de măsuri corective în conformitate cu articolul 77 din Regulamentul (UE) nr. 536/2014.

(7) În cazul în care statul membru responsabil de evaluarea siguranței consideră că este necesar, pe baza evaluării (evaluărilor) sale, acesta transmite recomandări generale privind siguranța substanței active statelor membre raportoare și statelor membre în cauză care să le permită acestora să ia măsuri corective și alte acțiuni de supraveghere a siguranței legate de substanța activă.

Articolul 7

Evaluarea rapoartelor anuale privind siguranța

- (1) Atunci când evaluează rapoartele anuale privind siguranța, statul membru responsabil de evaluarea siguranței:
 - (a) evaluează informațiile din toate rapoartele anuale privind siguranța referitoare la utilizarea substanței active în studiile clinice intervenționale autorizate în Uniune, indiferent de forma farmaceutică, concentrația sau indicația studiată și indiferent dacă substanța activă este utilizată în mai multe studii clinice intervenționale gestionate de sponsori diferiți;
 - (b) solicită sponsorilor informații suplimentare în temeiul articolului 5 alineatul (1) litera (d) și evaluează răspunsurile acestora. În cazul în care un sponsor nu furnizează informațiile în termenul stabilit în cerere, statul membru responsabil de evaluarea siguranței invită statele membre raportoare relevante și statele membre în cauză să aibă în vedere luarea de măsuri corective în conformitate cu articolul 77 din Regulamentul (UE) nr. 536/2014;
 - (c) transmite raportul final de evaluare în sistemele de informații menționate la articolul 11 în termen de 42 de zile de la prezentarea ultimului raport anual privind siguranța sau în termen de maximum 84 de zile de la prezentarea ultimului raport anual privind siguranța, în cazul în care sunt solicitate informații suplimentare în temeiul literei (b);
 - (d) atunci când este necesar, abordează orice problemă de siguranță identificată în cursul evaluării, elaborează recomandări pentru măsuri corective și alte acțiuni de supraveghere a siguranței legate de substanța activă și le comunică statelor membre raportoare și statelor membre în cauză.

(2) Statul membru responsabil de evaluarea siguranței poate extinde amploarea evaluării menționate la alineatul (1) și poate scurta termenele acestei evaluări în cazul în care riscul pentru siguranța participanților la un studiu clinic intervențional impune acest lucru. În cadrul acestei evaluări, statul membru responsabil de evaluarea siguranței ia în considerare statutul autorizației de introducere pe piață a medicamentului pentru investigație clinică sau a substanței active, nivelul cunoștințelor privind profilul de siguranță al substanței active și gradul de deviere de la practica clinică uzuală în utilizarea substanței active.

(3) Prin derogare de la alineatul (1), atunci când sponsorul prezintă un singur raport anual privind siguranța specific unui singur studiu clinic intervențional care implică mai multe medicamente pentru investigație clinică în temeiul articolului 43 alineatul (2) din Regulamentul (UE) nr. 536/2014, acest raport anual privind siguranța este evaluat de statul membru raportor al respectivului studiu clinic intervențional. La cererea statului membru raportor, statele membre responsabile de evaluarea siguranței substanțelor active incluse în aceste medicamente pentru investigație clinică sprijină statul membru raportor cu această evaluare. Statul membru raportor introduce un raport final de evaluare în sistemele de informații menționate la articolul 11 și, dacă este necesar, notifică problemele legate de siguranța statelor membre în cauză și fiecărui stat membru responsabil de evaluarea siguranței pentru substanța (substanțele) activă (active) inclusă (incluse) în medicamentele pentru investigație clinică în cauză.

Articolul 8

Recomandări de măsuri corective și alte acțiuni pentru supravegherea siguranței substanței active

(1) În cazul în care statul membru responsabil de evaluarea siguranței identifică probleme de siguranță legate de substanța activă din alte surse decât examinarea și evaluarea menționate la articolele 6 și 7, acesta poate transmite recomandări de măsuri corective și alte acțiuni de atenuare a riscurilor pentru supravegherea siguranței către statele membre raportoare și statele membre în cauză.

(2) În urma unei recomandări în temeiul articolului 6 alineatul (7), al articolului 7 alineatul (1) litera (d) sau al alineatului (1) din prezentul articol, statele membre raportoare ale studiilor clinice intervenționale în care este utilizată substanța activă trebuie să coordoneze acțiunile care trebuie întreprinse pentru aceste studii clinice intervenționale cu statele membre în cauză.

(3) Statele membre în cauză pot lua în orice moment măsuri corective și alte acțiuni pentru supravegherea siguranței substanței active pe teritoriul lor, în conformitate cu articolul 77 din Regulamentul (UE) nr. 536/2014.

Articolul 9

Rolul statelor membre în cauză și al statelor membre raportoare în evaluarea coordonată a siguranței

(1) Statele membre raportoare și statele membre în cauză:

- (a) sprijină statul membru responsabil de evaluarea siguranței în evaluarea coordonată a siguranței și au posibilitatea de a prezenta observații și de a adresa întrebări cu privire la evaluări;
- (b) țin seama în mod corespunzător de problemele în materie de siguranță în legătură cu un medicament pentru investigație clinică și de recomandările statului membru responsabil de evaluarea siguranței, menționate la articolul 8 alineatul (2), în contextul studiului (studiilor) clinic(e) intervențional(e) autorizat(e) pe teritoriul lor;
- (c) comunică statului membru responsabil de evaluarea siguranței orice problemă de siguranță relevantă legată de substanța activă.

(2) Statul (statele) membru (membre) raportor (raportoare):

- (a) informează statele membre responsabile de evaluarea siguranței existente cu privire la autorizarea unui nou studiu clinic intervențional care implică aceeași substanță activă;
- (b) verifică dacă există un stat membru responsabil de evaluarea siguranței pentru orice substanță activă utilizată într-un studiu clinic intervențional și, în caz contrar, lansează și desfășoară o procedură de selecție în conformitate cu articolul 3 alineatul (2). Pentru a asigura continuitatea evaluării siguranței în orice moment, statul membru raportor îndeplinește sarcinile statului membru responsabil de evaluarea siguranței în cursul procesului de selecție;

- (c) poate solicita sprijin din partea statului membru responsabil de evaluarea siguranței pentru evaluarea modificărilor aduse informațiilor de referință privind siguranța atunci când statul membru responsabil de evaluarea siguranței nu este un stat membru vizat de studiul clinic intervențional, în conformitate cu articolul 5 alineatul (1) litera (c).
- (3) Statele membre elaborează în comun orientări privind bunele practici care descriu proceduri detaliate pentru cooperarea în materie de siguranță, inclusiv termenele corespunzătoare și conținutul rapoartelor de evaluare.
- (4) Statele membre pot coordona și facilita monitorizarea și supravegherea siguranței în ceea ce privește substanța activă, la nivelul studiilor clinice intervenționale.

Articolul 10

Statul membru principal responsabil de evaluarea siguranței

- (1) În cazul în care evaluarea siguranței implică participarea mai multor state membre responsabile de evaluarea siguranței, acestea pot desemna, prin consens, un stat membru principal responsabil de evaluarea siguranței.
- (2) Statul membru principal responsabil de evaluarea siguranței este responsabil de coordonarea evaluărilor siguranței efectuate de statele membre responsabile de evaluarea siguranței pentru o substanță activă sau pentru o clasă farmacologică de substanțe active. Evaluarea coordonată a siguranței de către mai multe state membre responsabile de evaluarea siguranței respectă termenele standard pentru examinare și evaluare, astfel cum se prevede la articolele 6 și 7.

CAPITOLUL III

DISPOZIȚII DIVERSE

Articolul 11

Sisteme de informații pentru sprijinirea cooperării în domeniul evaluării siguranței

- (1) Agenția, în calitate de administrator al bazei de date EudraVigilance, al Sistemului de informații privind studiile clinice intervenționale și al Dicționarului de Medicamente al UE, pune la dispoziție sisteme de informații pentru a sprijini cooperarea în domeniul evaluării siguranței, acoperind funcționalitățile prevăzute la alineatul (3).
- (2) Agenția, Comisia și statele membre evaluează periodic, cel puțin o dată pe an, asistența disponibilă privind sistemele de informații, iar constatările acestora sunt luate în considerare în mod corespunzător la întreținerea și actualizarea sistemelor de informații menționate la alineatul (1).
- (3) Funcționalitățile dezvoltate:
- (a) sprijină crearea unei liste, cu opțiuni de căutare, a substanțelor active conținute în medicamentele pentru investigație clinică utilizate în studiile clinice intervenționale care au fost autorizate în statele membre în cauză în temeiul Regulamentului (UE) nr. 536/2014;
- (b) permit înregistrarea statelor membre responsabile de evaluarea siguranței pentru o anumită substanță activă conținută în medicamentele pentru investigație clinică, inclusiv păstrarea numelor statelor membre care au evaluat anterior siguranța în cazul în care este desemnat un nou stat membru responsabil de evaluarea siguranței pentru aceeași substanță activă;
- (c) sprijină crearea unei liste, cu opțiuni de căutare, a diferitelor substanțe active conținute în medicamentele pentru investigație clinică utilizate în studiile clinice intervenționale, incluzând identitatea statelor membre responsabile de evaluarea siguranței substanțelor active multinaționale sau, în cazul substanțelor active mononaționale, a statelor membre raportoare;
- (d) permit înregistrarea și stocarea în mod trasabil a evaluărilor informațiilor prezentate în rapoartele privind reacțiile adverse grave neașteptate suspectate și în rapoartele anuale privind siguranța;

- (e) permit accesul tuturor statelor membre la rapoartele anuale privind siguranța, la rapoartele privind reacțiile adverse grave neașteptate suspectate și la evaluările menționate la litera (d);
 - (f) permit comunicarea între statele membre, precum și între statele membre și sponsori;
 - (g) furnizează informații cu privire la depășirea termenului de depunere a unui raport anual privind siguranța;
 - (h) sprijină examinarea reacțiilor adverse grave neașteptate suspectate, inclusiv furnizarea de rapoarte predefinite;
 - (i) sprijină cooperarea dintre statele membre în ceea ce privește evaluarea modificărilor aduse informațiilor de referință privind siguranța, atunci când este necesar.
- (4) Documentația studiului clinic intervențional, care este relevantă pentru evaluarea siguranței, este pusă la dispoziția statelor membre responsabile de evaluarea siguranței, indiferent dacă acestea sunt sau nu sunt state membre vizate de studiul clinic intervențional respectiv.
- (5) Agenția, împreună cu statele membre și Comisia, dezvoltă sistemele de informații pentru a sprijini procedura de selecție și de reselectie a statului membru responsabil de evaluarea siguranței, menționată la articolele 3 și 4, până la încheierea perioadei de tranziție, astfel cum este prevăzut la articolul 98 din Regulamentul (UE) nr. 536/2014.
- (6) Studiile clinice intervenționale care utilizează aceeași substanță activă sunt identificate în sistemele de informații menționate la alineatul (1), pe baza codului UE al substanțelor active menționat la articolul 81 alineatul (3) din Regulamentul (UE) nr. 536/2014.

Articolul 12

Rolul Grupului consultativ și de coordonare a studiilor clinice intervenționale în evaluarea coordonată a siguranței

- (1) Punctele de contact naționale desemnate în conformitate cu articolul 83 din Regulamentul (UE) nr. 536/2014 comunică, în cadrul Grupului consultativ și de coordonare a studiilor clinice intervenționale, orice preocupări legate de funcționarea evaluărilor coordonate ale siguranței pe care le primesc de la statele membre care le-au desemnat, de la statele membre responsabile de evaluarea siguranței sau de la public.
- (2) Grupul consultativ și de coordonare a studiilor clinice intervenționale investighează și abordează preocupările legate de funcționarea evaluării coordonate a siguranței în timp util.

Articolul 13

Controalele Uniunii

Comisia poate efectua controale ale Uniunii în conformitate cu articolul 79 alineatul (1) litera (a) din Regulamentul (UE) nr. 536/2014, pentru a verifica dacă un stat membru supraveghează în mod corect respectarea normelor de evaluare coordonată a siguranței stabilite la articolul 44 alineatul (2) din Regulamentul (UE) nr. 536/2014 și în prezentul regulament.

CAPITOLUL IV

DISPOZIȚII FINALE

Articolul 14

Taxe

Statele membre pot percepe o taxă atunci când desfășoară activități de evaluare a siguranței ca stat membru responsabil de evaluarea siguranței și pot stabili taxe reduse pentru studiile clinice intervenționale necomerciale în conformitate cu articolul 86 din Regulamentul (UE) nr. 536/2014.

*Articolul 15***Intrarea în vigoare**

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

Se aplică de la 31 ianuarie 2022.

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

Adoptat la Bruxelles, 7 ianuarie 2022.

Pentru Comisie
Președintele
Ursula VON DER LEYEN
