

KOMMISSIONENS GENNEMFØRELSESFORORDNING (EU) 2022/20**af 7. januar 2022****om regler for anvendelsen af Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) nr. 536/2014 for så vidt angår fastsættelse af regler og procedurer for medlemsstaternes samarbejde om sikkerhedsvurdering af kliniske forsøg****(EØS-relevant tekst)**

EUROPA-KOMMISSIONEN HAR —

under henvisning til traktaten om Den Europæiske Unions funktionsmåde,

under henvisning til Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) nr. 536/2014 af 16. april 2014 om kliniske forsøg med humanmedicinske lægemidler og om ophævelse af direktiv 2001/20/EF ⁽¹⁾, særlig artikel 44, stk. 2, og

ud fra følgende betragtninger:

- (1) Forordning (EU) nr. 536/2014 fastlægger de retlige rammer for gennemførelse af kliniske forsøg med humanmedicinske lægemidler i Unionen for at sikre, at forsøgspersoners (»deltageres«) rettigheder, sikkerhed og velbefindende beskyttes, og at de data, der genereres, er pålidelige og robuste. Selv om det overordnede ansvar for at sikre deltagernes sikkerhed ligger hos sponsor af det kliniske forsøg, styrkes det af yderligere tilsyn fra medlemsstaternes side, herunder gennem deres samarbejde om vurdering af sikkerheden ved forsøgslægemidler.
- (2) I henhold til artikel 42 og 43 i forordning (EU) nr. 536/2014 skal sponsor af et klinisk forsøg indberette formodede alvorlige uventede bivirkninger af forsøgslægemidler, der anvendes i det kliniske forsøg, og hvert år indsende sikkerhedsrapporter til Det Europæiske Lægemiddelagentur (»agenturet«) via den database, der er omhandlet i artikel 40, stk. 1, i nævnte forordning. Agenturet fremsender de oplysninger, der indberettes i henhold til disse bestemmelser, til de berørte medlemsstater, som skal samarbejde ved vurderingen af disse oplysninger, eventuelt med inddragelse af den ansvarlige etiske komité, jf. artikel 44 i forordning (EU) nr. 536/2014.
- (3) Fastsættelse af en ramme ved at fastsætte regler for samarbejdet mellem medlemsstaterne om vurdering af oplysninger og rapporter indsendt i henhold til artikel 42 og 43 i forordning (EU) nr. 536/2014 styrker sikkerheds-harmoniseringen og øger kontrollen med sikkerhedstilsynet i Unionen. Dette bør styrke sikkerheden for deltagerne i kliniske forsøg og bidrage til at forbedre dataenes robusthed med hensyn til forsøgslægemidlers og de dermed forbundne virksomme stoffers sikkerhedsprofil.
- (4) Tilsyn med sikkerheden af virksomme stoffer, der anvendes som forsøgslægemidler i kliniske forsøg, der kun er godkendt i én medlemsstat (mononationale virksomme stoffer), virksomme stoffer i forsøgslægemidler, der anvendes som reference, herunder som placebo, og virksomme stoffer, der anvendes i hjælperlægemidler, bør ikke være omfattet af denne forordning.
- (5) For at sikre et effektivt samarbejde mellem medlemsstaterne om vurdering af de oplysninger og rapporter, der forelægges i henhold til artikel 42 og 43 i forordning (EU) nr. 536/2014, for hvert virksomt stof, der anvendes i forsøgslægemidler, bør der udpeges en medlemsstat til at vurdere disse oplysninger og rapporter (»sikkerhedsvurderingsmedlemsstaten«) på grundlag af en rimelig fordeling af arbejdsbyrden mellem medlemsstaterne og på grundlag af eksisterende ekspertise med hensyn til det givne virksomme stof.
- (6) I betragtning af at et betydeligt antal virksomme stoffer falder fra løbet af udviklingscyklussen, og i betragtning af det forhold, at kun en del af de virksomme stoffer vil blive undersøgt som multinationale virksomme stoffer i Unionen, bør sikkerhedsrelaterede oplysninger om et mononationalt virksomt stof vurderes af den rapporterende medlemsstat. Sådanne vurderinger fra den rapporterende medlemsstat bør registreres på en måde, der sikrer

⁽¹⁾ EUT L 158 af 27.5.2014, s. 1.

gennemsigtighed og muliggør kontinuitet, i tilfælde af at et oprindeligt virksomme bliver et multinationalt virksomt stof, f.eks. ved at det kliniske forsøg udvides til en anden medlemsstat, eller hvis en anden medlemsstat har godkendt et klinisk forsøg, der omfatter det samme virksomme stof. Når et mononationalt virksomt stof bliver multinationalt, bør det drage fordel af en koordineret sikkerhedsvurdering.

- (7) Udvælgelsen af den første sikkerhedsvurderingsmedlemsstat for et virksomt stof med henblik på sikkerhedssamarbejde foretages af den rapporterende medlemsstat, jf. artikel 5 i forordning (EU) nr. 536/2014, for det første kliniske forsøg med dette virksomme stof i Unionen. Den rapporterende medlemsstat bør udvælge sikkerhedsvurderingsmedlemsstaten, når mere end én medlemsstat eller slet ingen medlemsstat udtrykker interesse i at blive sikkerhedsvurderingsmedlemsstaten for et virksomt stof.
- (8) Opgaverne i forbindelse med sikkerhedsvurderingen bør fordeles forholdsmæssigt mellem medlemsstaterne. Arbejdsbyrden i forbindelse med sikkerhedstilsynet med et virksomt stof kan bl.a. afhænge af eksisterende viden om sikkerheden ved det virksomme stof og risikorelaterede tilpasninger i screeninghyppigheden og vurderingernes omfang.
- (9) For at opretholde en forholdsmæssig fordeling af arbejdet mellem medlemsstaterne over tid bør det efter anmodning fra den oprindelige sikkerhedsvurderingsmedlemsstat være muligt at overføre rollen som sikkerhedsvurderingsmedlemsstat, når den oprindelige sikkerhedsvurderingsmedlemsstat ikke længere er en berørt medlemsstat i et klinisk forsøg, der indebærer anvendelse af et virksomt stof, eller når arbejdsbyrden i forbindelse med sikkerhedsvurderingsmedlemsstatens rolle bliver uforholdsmæssigt stor i forhold til arbejdsbyrden i de øvrige medlemsstater. Det er imidlertid nødvendigt at sikre kontinuiteten i sikkerhedsvurderingen på et hvilket som helst tidspunkt under processen for ny udvælgelse af sikkerhedsvurderingsmedlemsstat.
- (10) Sikkerhedsvurderingsmedlemsstaten bør vurdere de oplysninger, der forelægges som formodede alvorlige uventede bivirkninger, og oplysningerne i de årlige sikkerhedsrapporter, jf. artikel 42 og 43 i forordning (EU) nr. 536/2014. Hvis der opstår sikkerhedsudfordringer som følge af disse vurderinger, bør sikkerhedsvurderingsmedlemsstaten udarbejde generelle anbefalinger vedrørende det virksomme stofs sikkerhed til de rapporterende medlemsstater og de medlemsstater, der er berørt af kliniske forsøg, som omfatter forsøgslægemidler, der indeholder det virksomme stof. Dermed bliver de relevante rapporterende medlemsstater og berørte medlemsstater i stand til at træffe hensigtsmæssige og forholdsmæssige korrigerende foranstaltninger og andre foranstaltninger med henblik på sikkerhedstilsyn vedrørende det virksomme stof, når dette er nødvendigt.
- (11) Desuden kan de rapporterende medlemsstater overveje at inddrage sikkerhedsvurderingsmedlemsstaten i vurderingen af ansøgninger om væsentlige ændringer af de referencesikkerhedsoplysninger, der er indgivet i overensstemmelse med artikel 16 i forordning (EU) nr. 536/2014. Væsentlige ændringer af referencesikkerhedsoplysningerne kan have betydning for vurderingen af, om der kan forventes alvorlige bivirkninger, og dermed for indberetningen af formodede alvorlige uventede bivirkninger. For at fastslå forventelighed af alvorlige bivirkninger ved et forsøgslægemiddel bør der derfor fastlægges en harmoniseret tilgang til sikkerhedsvurdering på grundlag af et fælles referencedokument. Den rapporterende medlemsstat og de berørte medlemsstater vil fortsat være ansvarlige for vurderingen af enhver væsentlig ændring af referencesikkerhedsoplysningerne.
- (12) For yderligere at styrke tilsyn og harmonisering samt undgå, at forskellige sikkerhedsvurderingsmedlemsstater vurderer forskellige forsøgslægemidler, der anvender det samme virksomme stof, bør en sikkerhedsvurderingsmedlemsstat, når det er muligt, vurdere sikkerheden ved alle forsøgslægemidler, der indeholder det samme virksomme stof, uanset den undersøgte lægemiddelform og styrke eller indikation, og uanset om de anvendes i flere kliniske forsøg, der forvaltes af de samme eller forskellige sponsorer. En sådan koordineret tilgang til sikkerhedsvurderingen

baseret på det virksomme stof snarere end på forsøgslægemidlet forhindrer dobbeltarbejde og giver samtidig sikkerhedsvurderingsmedlemsstaterne en tilstrækkelig kontekst til deres sikkerhedsvurderinger. Denne tilgang er også i overensstemmelse med de relevante retningslinjer for Development Safety Update Report fra Det Internationale Råd for Harmonisering af Tekniske Krav til Registrering af Humanmedicinske Lægemidler (ICH E2F), som anbefaler én enkelt opdateret sikkerhedsindberetning vedrørende et virksomt stof for at fremme en samlet analyse.

- (13) Der bør anlægges en risikobaseret tilgang for så vidt angår hyppigheden af screening af sikkerhedsoplysninger, omfanget af vurderingen heraf og tidsfristerne for vurdering og indberetning. Risikorelaterede tilpasninger bør afhænge af viden om det virksomme stofs sikkerhedsprofil. F.eks. kan virksomme stoffer med en markedsførings-tilladelse i Unionen screenes mindre hyppigt end ikke-godkendte virksomme stoffer.
- (14) Relevante informationssystemer, der forvaltes af agenturet, herunder informationssystemet for kliniske forsøg, EudraVigilance-databasen og EU's lægemiddelkataloget, bør understøtte medlemsstaternes samarbejde om vurdering af sikkerheden ved virksomme stoffer, der anvendes som forsøgslægemidler i kliniske forsøg. Dette vil gøre det muligt at integrere oplysninger om og samarbejde om sikkerhedsvurderingen af kliniske forsøg, hvilket vil bidrage væsentligt til at styrke forståelsen af sikkerheden ved lægemidler, der er planlagt til at komme ind på eller allerede er tilgængelige på EU-markedet.
- (15) Kommissionen bør kunne kontrollere, om medlemsstaterne fører korrekt tilsyn med overholdelsen af de regler, der er fastsat for den koordinerede sikkerhedsvurdering af oplysningerne i indberetningerne om formodede alvorlige uventede bivirkninger og i de årlige sikkerhedsrapporter.
- (16) Foranstaltningerne i denne forordning er i overensstemmelse med udtalelse fra Det Stående Udvalg for Humanmedicinske Lægemidler, der er nedsat ved Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/83/EF^(?).
- (17) Nærværende forordning bør finde anvendelse fra samme tidspunkt som forordning (EU) nr. 536/2014.

VEDTAGET DENNE FORORDNING:

KAPITEL I

ALMINDELIGE BESTEMMELSER

Artikel 1

Genstand og anvendelsesområde

1. Ved denne forordning fastsættes der regler for medlemsstaternes samarbejde om:
 - a) udvælgelse af sikkerhedsvurderingsmedlemsstater, jf. artikel 3
 - b) vurderingen af de indberettede oplysninger om formodede alvorlige uventede bivirkninger og af oplysningerne i de årlige sikkerhedsrapporter, jf. artikel 6 og 7
 - c) udarbejdelse af anbefalinger til de rapporterende medlemsstater, jf. artikel 5 i forordning (EU) nr. 536/2014, og de berørte medlemsstater med henblik på at imødegå sikkerhedsudfordringer på grundlag af de vurderinger, der er omhandlet i litra b), og foreslå korrigerende foranstaltninger og andre foranstaltninger med henblik på sikkerhedstilsyn vedrørende det virksomme stof

^(?) Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/83/EF af 6. november 2001 om oprettelse af en fællesskabskodeks for humanmedicinske lægemidler (EFT L 311 af 28.11.2001, s. 67).

- d) inddragelsen af sikkerhedsvurderingsmedlemsstaterne i vurderingen af væsentlige ændringer af referencesikkerhedsoplysningerne, jf. artikel 5, stk. 1, litra c), og artikel 9, stk. 2, litra c)
- e) koordineringen mellem de rapporterende medlemsstater og de berørte medlemsstater i forbindelse med gennemførelsen af anbefalede korrigerende foranstaltninger og risikobegrænsende foranstaltninger, jf. artikel 8
- f) samarbejdet mellem sikkerhedsvurderingsmedlemsstater, rapporterende medlemsstater og berørte medlemsstater i kliniske forsøg med samme virksomme stof, jf. artikel 5, 8 og 9.

2. Nærværende forordning finder anvendelse på alle virksomme stoffer, der anvendes i forsøgslægemidler i kliniske forsøg, der er godkendt i mindst to medlemsstater i overensstemmelse med artikel 8 i forordning (EU) nr. 536/2014, uanset om det pågældende kliniske forsøg blev godkendt i henhold til nævnte forordning eller oprindeligt i henhold til direktiv 2001/20/EF⁽³⁾ og efterfølgende i henhold til forordning (EU) nr. 536/2014.

3. Denne forordning finder ikke anvendelse på mononationale virksomme stoffer, på virksomme stoffer i forsøgslægemidler, der anvendes som referencelægemidler, herunder som placebo, eller på virksomme stoffer, der anvendes i hjælplægemidler.

Artikel 2

Definitioner

1. I denne forordning anvendes definitionerne af »lægemiddel«, »virksomt stof« og »bivirkning« i henholdsvis artikel 1, nr. 2), nr. 3a) og nr. 11), i direktiv 2001/83/EF.
2. I denne forordning forstås endvidere ved:
 - a) »multinationalt klinisk forsøg«: et klinisk forsøg, for hvilket sponsor har indgivet et ansøgningsdossier til mere end én medlemsstat via EU-portalen
 - b) »referencesikkerhedsoplysninger«: de sikkerhedsoplysninger i den seneste godkendte version af det kliniske forsøgs dossier, der tjener som grundlag for en sponsor til at fastslå forventeligheden af en bivirkning
 - c) »sikkerhedsvurderingsmedlemsstat«: den medlemsstat, der vurderer de forelagte oplysninger som formodede alvorlige uventede bivirkninger i overensstemmelse med artikel 42 i forordning (EU) nr. 536/2014 og oplysningerne i de årlige sikkerhedsrapporter, der forelægges i overensstemmelse med artikel 43 i nævnte forordning, vedrørende kliniske forsøg, som omfatter forsøgslægemidler, der indeholder det samme virksomme stof, uanset lægemiddelform og styrke eller indikation, og uanset om de anvendes i et eller flere kliniske forsøg, der forvaltes af de samme eller forskellige sponsorer
 - d) »ledende sikkerhedsvurderingsmedlemsstat«: den medlemsstat, der vurderer sikkerheden, og som koordinerer sikkerhedsvurderingerne af forskellige virksomme stoffer i et klinisk forsøg eller af flere kliniske forsøg, der udføres af flere sikkerhedsvurderingsmedlemsstater
 - e) »nyt virksomt stof med hensyn til sikkerhedssamarbejde«: et virksomt stof, der ikke tidligere har været anvendt i et forsøgslægemiddel i et klinisk forsøg, der er godkendt i Unionen i henhold til forordning (EU) nr. 536/2014, og som derfor ikke har fået tildelt en sikkerhedsvurderingsmedlemsstat
 - f) »sikkerhedsudfordringer i forbindelse med et forsøgslægemiddel«: oplysninger om forsøgslægemidlets sikkerhed med potentiel negativ indvirkning på forholdet mellem fordele og risici eller med virkninger for folkesundheden

⁽³⁾ Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/20/EF af 4. april 2001 om indbyrdes tilnærmelse af medlemsstaternes love og administrative bestemmelser om anvendelse af god klinisk praksis ved gennemførelse af kliniske forsøg med lægemidler til human brug (EFT L 121 af 1.5.2001, s. 34).

- g) »mononationalt virksomt stof«: et virksomt stof, der anvendes i et forsøgslægemiddel i et eller flere kliniske forsøg, som kun er godkendt i én medlemsstat
- h) »multinationalt virksomt stof«: et virksomt stof, der anvendes i et forsøgslægemiddel i et eller flere kliniske forsøg, som er godkendt i mere end én medlemsstat
- i) »screening af formodede alvorlige uventede bivirkninger«: systematisk identifikation af formodede alvorlige uventede bivirkninger, som kræver en vurdering, der fører til en afgørelse om behovet for at underrette de rapporterende medlemsstater og de berørte medlemsstater.

KAPITEL II

KOORDINERET SIKKERHEDSVURDERING

Artikel 3

Udvælgelse af sikkerhedsvurderingsmedlemsstaten

1. Der udvælges en sikkerhedsvurderingsmedlemsstat for hvert virksomt stof, som anvendes i kliniske forsøg, der er godkendt i Unionen i henhold til forordning (EU) nr. 536/2014, i hver af følgende situationer:

- a) Sponsor indgiver et ansøgningsdossier om godkendelse af et klinisk forsøg med et nyt virksomt stof med henblik på sikkerhedssamarbejde til mere end én medlemsstat i overensstemmelse med artikel 5 eller 11 i forordning (EU) nr. 536/2014 og mindst to medlemsstater godkender det kliniske forsøg i overensstemmelse med artikel 8 i nævnte forordning.
- b) Der godkendes en væsentlig ændring, der tilføjer et nyt virksomt stof med henblik på sikkerhedssamarbejde til et klinisk forsøg, i mindst to berørte medlemsstater i overensstemmelse med henholdsvis artikel 19 og 23 i forordning (EU) nr. 536/2014.
- c) Et mononationalt virksomt stof bliver til et multinationalt virksomt stof.

2. I de situationer, der er beskrevet i stk. 1, litra a) og b), kan enhver medlemsstat, uanset om den har modtaget den i nævnte litraer omhandlede ansøgning eller ej, gennem IT-værktøjerne som beskrevet i artikel 11 udtrykker interesse for at blive sikkerhedsvurderingsmedlemsstaten senest syv dage efter godkendelsen af det kliniske forsøg eller den væsentlige ændring i den anden berørte medlemsstat. Hvis mere end én medlemsstat udtrykker interesse, udvælger den rapporterende medlemsstat sikkerhedsvurderingsmedlemsstaten senest fem dage efter udløbet af den periode på syv dage, der er omhandlet i første punktum, under hensyntagen til medlemsstaternes eksisterende ekspertise vedrørende det virksomme stof og en rimelig fordeling af arbejdsbyrden mellem medlemsstaterne. Hvis ingen medlemsstat udtrykker interesse, udpeger den rapporterende medlemsstat senest 12 dage efter godkendelsen af det kliniske forsøg eller den væsentlige ændring i den anden berørte medlemsstat sikkerhedsvurderingsmedlemsstaten blandt de berørte medlemsstater under hensyntagen til en rimelig fordeling af arbejdsbyrden mellem dem.

3. Hvis godkendelsen af et klinisk forsøg eller en væsentlig ændring, hvorved et virksomt stof tilføjes til et klinisk forsøg, vedrører et virksomt stof, for hvilket der allerede er udpeget en sikkerhedsvurderingsmedlemsstat, udpeges den pågældende sikkerhedsvurderingsmedlemsstat også til at være sikkerhedsvurderingsmedlemsstat for det nye eller ændrede kliniske forsøg, uanset om ansøgningen er indgivet af den samme eller en anden sponsor. Dette gælder også, hvis den eksisterende sikkerhedsvurderingsmedlemsstat i) ikke er en berørt medlemsstat med hensyn til det kliniske forsøg, ii) har afvist ansøgningen om det kliniske forsøg og iii) har modtaget en ansøgning, der kun vedrører aspekter, der er omfattet af del I af vurderingsrapporten, jf. artikel 11 i forordning (EU) nr. 536/2014, samt iv) når det kliniske forsøg ikke længere er i gang på dens område.

4. Hvis et virksomt stof, der ikke anvendes i nogen igangværende kliniske forsøg i Unionen, men tidligere har haft en sikkerhedsvurderingsmedlemsstat, genintroduceres ved godkendelse af et nyt klinisk forsøg eller en væsentlig ændring af et klinisk forsøg, udpeges den pågældende sikkerhedsvurderingsmedlemsstat til at være sikkerhedsvurderingsmedlemsstat for dette virksomme stof i det nye eller ændrede kliniske forsøg.

5. Den rapporterende medlemsstat for det kliniske forsøg verificerer, om der findes en eksisterende sikkerhedsvurderingsmedlemsstat for ethvert virksomt stof, der anvendes i forsøgslægemidler i det kliniske forsøg, på grundlag af de oplysninger, der er fremlagt i overensstemmelse med artikel 11, stk. 3, litra b). Hvis en sikkerhedsvurderingsmedlemsstat allerede er blevet udvalgt for det pågældende virksomme stof, underretter den rapporterende medlemsstat den om det kliniske forsøg, umiddelbart efter at mindst én berørt medlemsstat har godkendt det pågældende kliniske forsøg i overensstemmelse med artikel 8 i forordning (EU) nr. 536/2014.

6. I den situation, der er beskrevet i stk. 1, litra c), underretter den nye rapporterende medlemsstat om nødvendigt den oprindelige rapporterende medlemsstat. Den oprindelige rapporterende medlemsstat iværksætter og anvender udvælgelsesproceduren til fastlæggelse af sikkerhedsvurderingsmedlemsstaten i overensstemmelse med stk. 2 uden unødigt ophold, efter at det kliniske forsøg i den anden medlemsstat er blevet godkendt.

7. Hvis et klinisk forsøg indebærer anvendelse af flere forsøgslægemidler med forskellige nye virksomme stoffer med henblik på sikkerhedssamarbejde, sikrer den rapporterende medlemsstat, at der udpeges en sikkerhedsvurderingsmedlemsstat for hvert nyt virksomt stof med henblik på sikkerhedssamarbejde i forbindelse med det kliniske forsøg.

8. Sikkerhedsvurderingsmedlemsstaten tildeles det virksomme stof og sikkerhedsvurderingsmedlemsstatens identitet registreres af den rapporterende medlemsstat, senest 12 dage efter at godkendelsen af et klinisk forsøg, der involverer et nyt virksomt stof med henblik på sikkerhedssamarbejde, er blevet meddelt i den anden medlemsstat.

Artikel 4

Ændring af sikkerhedsvurderingsmedlemsstaten

1. Hvis sikkerhedsvurderingsmedlemsstaten for et virksomt stof ikke længere er berørt af et klinisk forsøg, der indebærer anvendelse af det pågældende virksomme stof, eller hvis en sikkerhedsvurderingsmedlemsstat har en uforholdsmæssig stor arbejdsbyrde i forhold til andre medlemsstater, kan sikkerhedsvurderingsmedlemsstaten indlede proceduren for udvælgelse af en ny sikkerhedsvurderingsmedlemsstat i overensstemmelse med artikel 3, stk. 2. Denne procedure iværksættes, om muligt, efter at sikkerhedsvurderingsmedlemsstaten har forelagt den endelige vurderingsrapport om den årlige sikkerhedsrapport.

Den sikkerhedsvurderingsmedlemsstat, som indleder proceduren omhandlet i første afsnit, udfører de opgaver, der er pålagt den rapporterende medlemsstat i artikel 3, stk. 2.

2. Enhver medlemsstat kan til enhver tid melde sig frivilligt til at overtage rollen som sikkerhedsvurderingsmedlemsstat, forudsat at den oprindelige sikkerhedsvurderingsmedlemsstat er indforstået hermed.

3. Hvis der udpeges en ny sikkerhedsvurderingsmedlemsstat i henhold til stk. 1 eller 2, registrerer den oprindelige sikkerhedsvurderingsmedlemsstat uden unødigt ophold dens identitet i det informationssystem, der er omhandlet i artikel 11, for hvert relevant klinisk forsøg.

4. I de situationer, der er omhandlet i stk. 1 og 2, fortsætter den oprindelige sikkerhedsvurderingsmedlemsstat med at udføre sine opgaver, indtil alle endelige sikkerhedsvurderingsrapporter og registreringer, herunder vurderingsrapporten om den seneste årlige sikkerhedsrapport, er blevet forelagt, og den nye sikkerhedsvurderingsmedlemsstat er blevet registreret i det informationssystem, der er omhandlet i artikel 11, i overensstemmelse med stk. 3.

5. Uanset stk. 4 skal den oprindelige sikkerhedsvurderingsmedlemsstat straks kunne trække sig uden at færdiggøre de igangværende vurderinger og uden at indsende de tilsvarende vurderingsrapporter og registreringer, forudsat at den nye sikkerhedsvurderingsmedlemsstat er indforstået hermed.

Artikel 5

Sikkerhedsvurderingsmedlemsstatens roller og opgaver

1. Sikkerhedsvurderingsmedlemsstaten har følgende opgaver for så vidt angår det tildelte virksomme stof i forsøgslægemidler, som anvendes i kliniske forsøg, der er godkendt i Unionen:
 - a) at screene og vurdere oplysninger om alle formodede alvorlige uventede bivirkninger, der er indberettet i EudraVigilance-databasen i overensstemmelse med artikel 42 i forordning (EU) nr. 536/2014, uanset om de indtraf i medlemsstater eller i tredjelande, samt oplysninger i de årlige sikkerhedsrapporter i overensstemmelse med artikel 6 og 7 efter en risikobaseret tilgang
 - b) at identificere sikkerhedsudfordringer i forbindelse med det virksomme stof og forsøgslægemidlet på grundlag af de vurderinger, der er omhandlet i litra a)
 - c) efter anmodning fra den rapporterende medlemsstat at understøtte vurderingen af aspekter vedrørende referencesikkerhedsoplysningerne i den oprindelige ansøgning, jf. artikel 5 og 11 i forordning (EU) nr. 536/2014, eller i en ansøgning om væsentlig ændring, jf. nævnte forordnings artikel 16
 - d) at anmode sponsorer om manglende eller yderligere oplysninger, som er nødvendige for vurderingerne eller samarbejdet om sikkerhedsvurderingen
 - e) at forelægge vurderingsrapporter og andre registreringer vedrørende sikkerhedsvurderingen i overensstemmelse med artikel 6, 7 og 11 for at sikre, at alle rapporterende medlemsstater og berørte medlemsstater modtager hensigtsmæssige oplysninger om kliniske forsøg med samme virksomme stof
 - f) at udarbejde og forelægge den rapporterende medlemsstat og de berørte medlemsstater anbefalinger vedrørende sikkerheden ved det virksomme stof, således at der om nødvendigt kan træffes korrigerende foranstaltninger og andre foranstaltninger med henblik på sikkerhedstilsyn vedrørende det virksomme stof i overensstemmelse med artikel 8
 - g) at yde bistand i forbindelse med eventuelle yderligere sikkerhedsspørgsmål vedrørende det pågældende virksomme stof, hvis de rapporterende medlemsstater eller de berørte medlemsstater anmoder herom.
2. Sikkerhedsvurderingsmedlemsstaten udfører sine opgaver indtil tre måneder efter afslutningen af det sidste kliniske forsøg med det virksomme stof i alle berørte medlemsstater. Den forelægger den endelige vurderingsrapport om den sidste årlige sikkerhedsrapport for det virksomme stof uden unødigt ophold.
3. De ansvarlige etiske komitéer inddrages i de sikkerhedsvurderinger, der udføres af sikkerhedsvurderingsmedlemsstaten, hvis en sådan inddragelse er fastsat i den nationale lovgivning i sikkerhedsvurderingsmedlemsstaten.

Artikel 6

Screening og vurdering af formodede alvorlige uventede bivirkninger

1. Screeningen af EudraVigilance-databasen, jf. artikel 5, stk. 1, litra a), foretages mindst en gang hver 15. kalenderdag.
2. For forsøgslægemidler med markedsføringstilladelse i Unionen kan sikkerhedsvurderingsmedlemsstaten beslutte at reducere screeningfrekvensen, jf. stk. 1, til mindst én gang hver 30. kalenderdag.
3. Hvis den aktuelle viden om det virksomme stofs sikkerhedsprofil eller graden af afvigelse i anvendelsen af det virksomme stof fra normal klinisk praksis kræver det, anvender sikkerhedsvurderingsmedlemsstaten en højere screeningfrekvens end den, der er fastsat i stk. 1 og 2. Sikkerhedsvurderingsmedlemsstaten registrerer resultatet og datoen for screeningen i de informationssystemer, der er omhandlet i artikel 11.

4. Hvis screeningen af indberettede formodede alvorlige uventede bivirkninger giver anledning til betænkeligheder med hensyn til sikkerheden ved det virksomme stof, skal sikkerhedsvurderingsmedlemsstaten:

- a) vurdere oplysningerne om formodede alvorlige uventede bivirkninger og forelægge en indledende vurdering snarest muligt og senest 15 dage efter screeningen
- b) ajourføre den indledende vurdering hurtigst muligt, efter at yderligere oplysninger fra sponsor er blevet tilgængelige, jf. artikel 42, stk. 2, i forordning (EU) nr. 536/2014 eller artikel 5, stk. 1, litra d), i nærværende forordning
- c) uden unødigt ophold underrette alle rapporterende medlemsstater og medlemsstater, som er berørt af kliniske forsøg, der involverer det pågældende virksomme stof, om de konstaterede sikkerhedsudfordringer i forbindelse med et forsøgslægemiddel.

Forelæggelsen og udvekslingen af den vurdering, der er omhandlet i litra a) og b), og den underretning, der er omhandlet i litra c), sker via det informationssystem, der er omhandlet i artikel 11.

5. Sikkerhedsvurderingsmedlemsstaten skal øge omfanget af og afkorte tidsfristerne for den vurdering, der er omhandlet i stk. 4, hvis risikoen for sikkerheden for deltagerne i et klinisk forsøg kræver det.

6. Hvis der anmodes om yderligere oplysninger i henhold til artikel 5, stk. 1, litra d), i forbindelse med vurderingen af formodede alvorlige uventede bivirkninger, og sponsor ikke kvitterer for modtagelsen af anmodningen om oplysninger inden i) den frist, der er fastsat af sikkerhedsvurderingsmedlemsstaten, eller ii) syv dage efter fremsendelsen af anmodningen, alt efter hvilken dato der er den seneste, underretter sikkerhedsvurderingsmedlemsstaten alle rapporterende medlemsstater og medlemsstater, som er berørt af et klinisk forsøg med det virksomme stof, til at overveje at træffe korrigerende foranstaltninger, jf. artikel 77 i forordning (EU) nr. 536/2014.

7. Hvis sikkerhedsvurderingsmedlemsstaten finder det nødvendigt på grundlag af sin(e) vurdering(er), forelægger den de rapporterende medlemsstater og de berørte medlemsstater generelle anbefalinger vedrørende sikkerheden ved det virksomme stof, således at de kan træffe korrigerende foranstaltninger og andre foranstaltninger med henblik på sikkerhedstilsyn vedrørende det virksomme stof.

Artikel 7

Vurdering af de årlige sikkerhedsrapporter

1. Ved vurderingen af de årlige sikkerhedsrapporter skal sikkerhedsvurderingsmedlemsstaten:

- a) vurdere oplysningerne i alle årlige sikkerhedsrapporter vedrørende anvendelsen af det virksomme stof i kliniske forsøg, der er godkendt i Unionen, uanset den undersøgte lægemiddelform og styrke eller indikation, og uanset om det virksomme stof anvendes i flere kliniske forsøg, der forvaltes af forskellige sponsorer
- b) anmode sponsorer om yderligere oplysninger i henhold til artikel 5, stk. 1, litra d), og vurdere deres svar. Hvis en sponsor ikke fremlægger oplysningerne inden for den frist, der er fastsat i anmodningen, underretter sikkerhedsvurderingsmedlemsstaten de relevante rapporterende medlemsstater og de berørte medlemsstater herom, så de kan overveje at træffe korrigerende foranstaltninger i overensstemmelse med artikel 77 i forordning (EU) nr. 536/2014
- c) forelægge den endelige vurderingsrapport i de informationssystemer, der er omhandlet i artikel 11, senest 42 dage efter forelæggelsen af den seneste årlige sikkerhedsrapport eller senest 84 dage efter forelæggelsen af den seneste årlige sikkerhedsrapport, hvis der anmodes om yderligere oplysninger i henhold til litra b)
- d) om nødvendigt behandle eventuelle sikkerhedsudfordringer, der er konstateret under vurderingen, udarbejde anbefalinger om korrigerende foranstaltninger og andre foranstaltninger med henblik på sikkerhedstilsyn vedrørende det virksomme stof og meddele dem til de rapporterende medlemsstater og de berørte medlemsstater.

2. Sikkerhedsvurderingsmedlemsstaten kan øge omfanget af og afkorte tidsfristerne for den vurdering, der er omhandlet i stk. 1, hvis risikoen for sikkerheden for deltagerne i et klinisk forsøg kræver det. Ved denne vurdering tager sikkerhedsvurderingsmedlemsstaten hensyn til forsøgslægemidlets eller det virksomme stofs status med hensyn til markedsføringstilladelsen, den aktuelle viden om det virksomme stofs sikkerhedsprofil og graden af afvigelse i anvendelsen af det virksomme stof fra normal klinisk praksis.

3. Når sponsor forelægger én enkelt årlig sikkerhedsrapport for ét enkelt klinisk forsøg, der omfatter flere forsøgslægemidler, jf. artikel 43, stk. 2, i forordning (EF) nr. 536/2014, skal denne årlige sikkerhedsrapport uanset stk. 1 vurderes af den rapporterende medlemsstat for det pågældende kliniske forsøg. Efter anmodning fra den rapporterende medlemsstat understøtter sikkerhedsvurderingsmedlemsstaterne med hensyn til de virksomme stoffer, der indgår i disse forsøgslægemidler, den rapporterende medlemsstat med denne vurdering. Den rapporterende medlemsstat forelægger en endelig vurderingsrapport i de informationssystemer, der er omhandlet i artikel 11, og underretter om nødvendigt de berørte medlemsstater og hver ansvarlig sikkerhedsvurderingsmedlemsstat om sikkerhedsudfordringer i forbindelse med det eller de virksomme stoffer, der indgår i de pågældende forsøgslægemidler.

Artikel 8

Anbefalinger om korrigerende foranstaltninger og andre foranstaltninger med henblik på sikkerhedstilsyn vedrørende det virksomme stof

1. Hvis sikkerhedsvurderingsmedlemsstaten identificerer sikkerhedsudfordringer i forbindelse med det virksomme stof fra andre kilder end den screening og vurdering, der er omhandlet i artikel 6 og 7, kan den forelægge de rapporterende medlemsstater og de berørte medlemsstater anbefalinger om korrigerende foranstaltninger og andre risikobegrænsende foranstaltninger med henblik på sikkerhedstilsyn.

2. Som opfølgning på en anbefaling i henhold til artikel 6, stk. 7, artikel 7, stk. 1, litra d), eller stk. 1 i nærværende artikel bør de rapporterende medlemsstater for de kliniske forsøg, hvori det virksomme stof anvendes, koordinere de foranstaltninger, der skal træffes med hensyn til disse kliniske forsøg, med de berørte medlemsstater.

3. De berørte medlemsstater kan til enhver tid træffe korrigerende foranstaltninger og andre foranstaltninger med henblik på sikkerhedstilsyn vedrørende det virksomme stof på deres område, jf. artikel 77 i forordning (EU) nr. 536/2014.

Artikel 9

De berørte medlemsstater og de rapporterende medlemsstateres rolle i den koordinerede sikkerhedsvurdering

1. De rapporterende medlemsstater og de berørte medlemsstater skal:

- a) understøtte sikkerhedsvurderingsmedlemsstaten i den koordinerede sikkerhedsvurdering og have mulighed for at kommentere og rejse spørgsmål om vurderingerne
- b) tage behørigt hensyn til sikkerhedsudfordringer i forbindelse med et forsøgslægemiddel og anbefalinger fra sikkerhedsvurderingsmedlemsstaten, jf. artikel 8, stk. 2, i forbindelse med kliniske forsøg, der er godkendt på deres område
- c) underrette sikkerhedsvurderingsmedlemsstaten om relevante sikkerhedsudfordringer i forbindelse med det virksomme stof.

2. Den eller de rapporterende medlemsstater:

- a) skal underrette de eksisterende sikkerhedsvurderingsmedlemsstater om godkendelse af et nyt klinisk forsøg, der omfatter det samme virksomme stof
- b) skal verificere, om der findes en eksisterende sikkerhedsvurderingsmedlemsstat vedrørende et virksomt stof, der anvendes i et klinisk forsøg, og, hvis dette ikke er tilfældet, iværksætte og gennemføre en udvælgelsesprocedure i overensstemmelse med artikel 3, stk. 2. For at sikre kontinuitet i sikkerhedsvurderingen på et hvilket som helst tidspunkt udfører den rapporterende medlemsstat de opgaver, der påhviler sikkerhedsvurderingsmedlemsstaten under udvælgelsesprocessen

- c) kan anmode sikkerhedsvurderingsmedlemsstaten om støtte til vurderingen af ændringer af referencesikkerhedsoplysningerne, hvis sikkerhedsvurderingsmedlemsstaten ikke er en medlemsstat, der er berørt af det kliniske forsøg, jf. artikel 5, stk. 1, litra c).
3. Medlemsstaterne udarbejder i fællesskab en vejledning om god praksis, der beskriver detaljerede procedurer for sikkerhedssamarbejde, herunder tilsvarende tidsfrister og indholdet af vurderingsrapporterne.
4. Medlemsstaterne kan koordinere og lette sikkerhedsovervågning og -tilsyn i forbindelse med det virksomme stof på tværs af kliniske forsøg.

Artikel 10

Ledende sikkerhedsvurderingsmedlemsstat

1. Hvis sikkerhedsvurderingen omfatter deltagelse af flere sikkerhedsvurderingsmedlemsstater, kan de udpege en ledende sikkerhedsvurderingsmedlemsstat ved konsensus.
2. Den ledende sikkerhedsvurderingsmedlemsstat er ansvarlig for koordineringen af de sikkerhedsvurderinger, der udføres af sikkerhedsvurderingsmedlemsstater vedrørende et virksomt stof eller en farmakologisk klasse af virksomme stoffer. Koordineret sikkerhedsvurdering foretaget af flere sikkerhedsvurderingsmedlemsstater skal følge de standardfrister for screening og vurdering, der er fastsat i artikel 6 og 7.

KAPITEL III

DIVERSE BESTEMMELSER

Artikel 11

Informationssystemer til støtte for samarbejdet om sikkerhedsvurdering

1. Agenturet stiller i sin rolle som forvalter af EudraVigilance-databasen, informationssystemet for kliniske forsøg og EU's lægemiddelkatalog de informationssystemer til støtte for samarbejdet om sikkerhedsvurdering til rådighed, der omfatter de funktioner, der er fastsat i stk. 3.
2. Agenturet, Kommissionen og medlemsstaterne evaluerer regelmæssigt og mindst en gang om året den tilgængelige støtte fra informationssystemer, og der tages behørigt hensyn til deres resultater i forbindelse med vedligeholdelse og ajourføring af de informationssystemer, der er omhandlet i stk. 1.
3. De udviklede funktioner skal:
- a) understøtte en søgbar liste over virksomme stoffer i forsøgslægemidler, der anvendes i kliniske forsøg, som er godkendt i de berørte medlemsstater i henhold til forordning (EU) nr. 536/2014
- b) gøre det muligt at registrere sikkerhedsvurderingsmedlemsstater for et givet virksomt stof i forsøgslægemidler, herunder bevare navnene på tidligere sikkerhedsvurderingsmedlemsstater, hvis der er udpeget en ny sikkerhedsvurderingsmedlemsstat for det samme virksomme stof
- c) understøtte en søgbar liste over forskellige virksomme stoffer i forsøgslægemidler, der anvendes i kliniske forsøg, herunder identiteten af de ansvarlige sikkerhedsvurderingsmedlemsstater vedrørende multinationale virksomme stoffer, eller, hvis der er tale om mononationale virksomme stoffer, de rapporterende medlemsstater
- d) muliggøre sporbar registrering og opbevaring af vurderingerne af de oplysninger, der indgives i rapporter om formodede alvorlige uventede bivirkninger og i de årlige sikkerhedsrapporter

- e) give alle medlemsstater adgang til årlige sikkerhedsrapporter, rapporter om formodede alvorlige uventede bivirkninger og de vurderinger, der er omhandlet i litra d)
 - f) muliggøre kommunikation mellem medlemsstaterne og mellem medlemsstaterne og sponsorer
 - g) give oplysninger om, hvornår en årlig sikkerhedsrapport har overskredet fristen
 - h) understøtte screening af formodede alvorlige uventede bivirkninger, herunder fremlæggelse af foruddefinerede rapporter
 - i) understøtte samarbejdet mellem medlemsstaterne om vurdering af ændringer af referencesikkerhedsoplysningerne, når det er nødvendigt.
4. Dokumentation vedrørende kliniske forsøg, som er relevant for sikkerhedsvurderingen, stilles til rådighed for sikkerhedsvurderingsmedlemsstater, uanset om de er en medlemsstat, der er berørt af det kliniske forsøg, eller ej.
5. Agenturet udvikler sammen med medlemsstaterne og Kommissionen de informationssystemer, der skal understøtte proceduren for udvælgelse og ny udvælgelse af sikkerhedsvurderingsmedlemsstater, jf. artikel 3 og 4, inden udløbet af den overgangsperiode, der er fastsat i artikel 98 i forordning (EU) nr. 536/2014.
6. Kliniske forsøg med samme virksomme stof identificeres i de informationssystemer, der er omhandlet i stk. 1, på grundlag af den EU-kode for virksomme stoffer, der er omhandlet i artikel 81, stk. 3, i forordning (EU) nr. 536/2014.

Artikel 12

Den Koordinerende og Rådgivende Gruppe for Kliniske Forsøgs rolle i den koordinerede sikkerhedsvurdering

1. De nationale kontaktpunkter, der er udpeget i henhold til artikel 83 i forordning (EU) nr. 536/2014, meddeler i Den Koordinerende og Rådgivende Gruppe for Kliniske Forsøg eventuelle betænkeligheder vedrørende funktionen af de koordinerede sikkerhedsvurderinger, som de modtager fra deres udpegende medlemsstater, sikkerhedsvurderingsmedlemsstaterne eller offentligheden.
2. Den Koordinerende og Rådgivende Gruppe for Kliniske Forsøg skal rettidigt undersøge og behandle problemer i forbindelse med den koordinerede sikkerhedsvurderings funktion.

Artikel 13

EU-kontrol

Kommissionen kan foretage EU-kontrol i overensstemmelse med artikel 79, stk. 1, litra a), i forordning (EU) nr. 536/2014 for at verificere, om en medlemsstat fører korrekt tilsyn med overholdelsen af de regler, der er fastsat for den koordinerede sikkerhedsvurdering i artikel 44, stk. 2, i forordning (EU) nr. 536/2014 og i nærværende forordning.

KAPITEL IV

AFSLUTTENDE BESTEMMELSER

Artikel 14

Gebyrer

Medlemsstaterne kan opkræve et gebyr, når de udfører sikkerhedsvurderingsaktiviteter som sikkerhedsvurderingsmedlemsstat, og fastsætte nedsatte gebyrer for ikke-kommercielle kliniske forsøg, jf. artikel 86 i forordning (EU) nr. 536/2014.

*Artikel 15***Ikrafttræden**

Denne forordning træder i kraft på tyvendedagen efter offentliggørelsen i *Den Europæiske Unions Tidende*.

Den anvendes fra den 31. januar 2022.

Denne forordning er bindende i alle enkeltheder og gælder umiddelbart i hver medlemsstat.

Udfærdiget i Bruxelles, den 7. januar 2022.

På Kommissionens vegne
Ursula VON DER LEYEN
Formand
