RÈGLEMENT D'EXÉCUTION (UE) 2022/20 DE LA COMMISSION

du 7 janvier 2022

portant modalités d'application du règlement (UE) nº 536/2014 du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne la mise en place des règles et procédures de coopération entre les États membres dans le cadre de l'évaluation de la sécurité des essais cliniques

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

LA COMMISSION EUROPÉENNE,

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

vu le règlement (UE) nº 536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE ([1]), et notamment son article 44, paragraphe 2,

considérant ce qui suit:

(1) Le règlement (UE) nº 536/2014 définit le cadre juridique applicable à la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain dans l'Union européenne en vue de garantir la protection des droits, de la sécurité et du bien-être des participants ainsi que la fiabilité et la robustesse des données obtenues. En particulier, bien que la responsabilité globale de la garantie de la sécurité des participants incombe au promoteur de l'essai clinique, elle se retrouve renforcée par la surveillance supplémentaire assurée par les États membres, notamment par leur coopération dans le cadre de l'évaluation de la sécurité des médicaments expérimentaux.

(2) Les articles 42 et 43 du règlement (UE) nº 536/2014 prévoient que le promoteur d'un essai clinique doit notifier les suspicions d'effets indésirables graves et inattendus liés à des médicaments expérimentaux utilisés dans l'essai clinique et doit soumettre, chaque année, des rapports de sécurité à l'Agence européenne des médicaments (ci-après l'«Agence») par l'intermédiaire de la base de données visée à l'article 40, paragraphe 1, dudit règlement. Les informations notifiées en vertu de ces dispositions doivent être transmises par l'Agence aux États membres concernés, qui coopèrent à l'évaluation de ces informations, en y associant le comité d'éthique responsable s'il y a lieu, conformément à l'article 44 du règlement (UE) nº 536/2014.

(3) La mise en place d'un cadre par la fixation de règles de coopération entre les États membres dans le cadre de l'évaluation des informations et des rapports présentés au titre des articles 42 et 43 du règlement (UE) nº 536/2014 renforce l'harmonisation en matière de sécurité et accroît le contrôle de la surveillance en matière de sécurité au sein de l'Union. Cela devrait renforcer la sécurité des participants lors d'essais cliniques et contribuer à améliorer la robustesse des données concernant le profil de sécurité des médicaments expérimentaux et de leurs substances actives respectives.

(4) La surveillance de la sécurité des substances actives utilisées en tant que médicaments expérimentaux lors d'essais cliniques qui ne sont autorisés que dans un seul État membre (substances actives étudiées dans un seul pays), des substances actives présentes dans les médicaments expérimentaux utilisés comme référence, y compris en tant que placebo, et des substances actives utilisées dans les médicaments auxiliaires devrait être exclue du champ d'application du présent règlement.

(5) Pour assurer une coopération effective et efficace entre les États membres dans le cadre de l'évaluation des informations et des rapports présentés au titre des articles 42 et 43 du règlement (UE) nº 536/2014 pour chaque substance active utilisée dans les médicaments expérimentaux, il convient de désigner un État membre pour qu'il évalue ces informations et ces rapports (ci-après l'«État membre responsable de l'évaluation de la sécurité»), sur la base d'une répartition équitable de la charge de travail entre les États membres et de l'expertise existante concernant la substance active donnée.

(6) Compte tenu du nombre considérable de substances actives dont l'examen est abandonné au cours du cycle de développement et du fait que seule une partie des substances actives seront examinées en tant que substances actives étudiées dans plusieurs pays au sein de l'Union, les informations relatives à la sécurité d'une substance active étudiée dans un seul pays devraient être évaluées par l'État membre rapporteur. Ces évaluations menées par l'État

([1]) JO L 158 du 27.5.2014, p. 1.

membre rapporteur devraient être consignées de manière à garantir la transparence et à permettre la continuité si une substance active initialement étudiée dans un seul pays devient une substance active étudiée dans plusieurs pays, par exemple lorsque l'essai clinique est étendu à un autre État membre ou lorsqu'un autre État membre a autorisé un essai clinique portant sur la même substance active. Lorsqu'une substance active étudiée dans un seul pays devient une substance active étudiée dans plusieurs pays, elle devrait bénéficier d'une évaluation coordonnée de sa sécurité.

(7) La sélection du premier État membre responsable de l'évaluation de la sécurité d'une substance active pour la coopération en matière de sécurité est effectuée par l'État membre rapporteur, visé à l'article 5 du règlement (UE) n° 536/2014, du premier essai clinique utilisant cette substance active dans l'Union. Il convient que l'État membre rapporteur sélectionne l'État membre responsable de l'évaluation de la sécurité lorsque plusieurs États membres font part de leur intérêt à devenir l'État membre responsable de l'évaluation de la sécurité d'une substance active ou lorsque aucun État membre n'a fait part d'un tel intérêt.

(8) Les tâches relatives à l'évaluation de la sécurité devraient être réparties proportionnellement entre les États membres. La charge de travail liée à la surveillance de la sécurité d'une substance active peut dépendre, entre autres, des connaissances existantes sur la sécurité de la substance active et des mesures d'adaptation aux risques modifiant la fréquence d'examen et la portée des évaluations.

(9) Pour assurer une répartition proportionnelle du travail entre les États membres au fil du temps, il devrait être possible, à la demande de l'État membre initialement responsable de l'évaluation de la sécurité, de transférer le rôle d'État membre responsable de l'évaluation de la sécurité lorsque l'État membre initialement responsable de l'évaluation de la sécurité n'est plus un État membre concerné par un essai clinique impliquant l'utilisation d'une substance active ou lorsque sa charge de travail liée à son rôle d'État membre responsable de l'évaluation de la sécurité devient disproportionnée par rapport à la charge de travail des autres États membres. Toutefois, il est nécessaire de garantir la continuité de l'évaluation de la sécurité à tout moment pendant le processus de sélection d'un nouvel l'État membre responsable de l'évaluation de la sécurité.

(10) Il convient que les États membres responsables de l'évaluation de la sécurité évaluent les informations présentées comme des suspicions d'effets indésirables graves et inattendus et les informations figurant dans les rapports annuels de sécurité, visées aux articles 42 et 43 du règlement (UE) n° 536/2014. Lorsque ces évaluations soulèvent des inquiétudes en matière de sécurité, l'État membre responsable de l'évaluation de la sécurité devrait élaborer des recommandations générales concernant la sécurité de la substance active à l'intention des États membres rapporteurs et des États membres concernés par les essais cliniques impliquant des médicaments expérimentaux contenant cette substance active. Ces recommandations permettront aux États membres rapporteurs pertinents et aux États membres concernés de prendre des mesures correctives appropriées et proportionnées et d'entreprendre d'autres actions de surveillance de la sécurité liées à la substance active, lorsque cela sera nécessaire.

(11) En outre, les États membres rapporteurs peuvent envisager d'associer l'État membre responsable de l'évaluation de la sécurité à l'évaluation des demandes de modifications substantielles des informations de référence sur la sécurité, présentées conformément à l'article 16 du règlement (UE) n° 536/2014. Les modifications substantielles apportées aux informations de référence sur la sécurité peuvent avoir des conséquences sur la détermination du caractère attendu des effets indésirables graves et, par voie de conséquence, sur la notification des suspicions d'effets indésirables graves et inattendus. Pour déterminer le caractère attendu d'effets indésirables graves liés à un médicament expérimental, il convient donc d'établir une approche harmonisée de l'évaluation de la sécurité en se basant sur un document de référence commun. L'État membre rapporteur et les États membres concernés resteront responsables de l'évaluation de toutes les modifications substantielles apportées aux informations de référence sur la sécurité.

(12) Afin de renforcer encore la surveillance et l'harmonisation et d'éviter que différents États membres responsables de l'évaluation de la sécurité évaluent différents médicaments expérimentaux utilisant la même substance active, un seul État membre responsable de l'évaluation de la sécurité devrait, dans la mesure du possible, évaluer la sécurité de tous les médicaments expérimentaux contenant la même substance active, quels que soient leur forme pharmaceutique et leur dosage ou l'indication étudiée et qu'ils soient ou non utilisés dans plusieurs essais cliniques gérés par le même promoteur ou par des promoteurs différents. Cette approche coordonnée de l'évaluation de la

sécurité basée sur la substance active plutôt que sur le médicament expérimental évite tout double emploi et fournit en même temps aux États membres responsables de l'évaluation de la sécurité un contexte suffisant pour leurs évaluations de la sécurité. Cette approche est également conforme à la ligne directrice pertinente sur le rapport actualisé de pharmacovigilance pour les produits en développement (*Development Safety Update Report*) du Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain (ICH E2F) qui recommande de produire un seul rapport actualisé de sécurité pour une substance active afin de favoriser une analyse globale.

(13) Il convient d'adopter une approche fondée sur les risques en ce qui concerne la fréquence de l'examen des informations relatives à la sécurité, la portée de leur évaluation et les délais relatifs à l'évaluation et aux rapports. Les mesures d'adaptation aux risques devraient dépendre des connaissances existantes sur le profil de sécurité de la substance active. Par exemple, les substances actives bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché dans l'Union peuvent être examinées moins fréquemment que les substances actives non autorisées.

(14) Les systèmes informatiques pertinents qui sont gérés par l'Agence, notamment le système d'information sur les essais cliniques, la base de données EudraVigilance et le dictionnaire des médicaments de l'UE, devraient venir en appui de la coopération entre les États membres dans le cadre de l'évaluation de la sécurité des substances actives utilisées en tant que médicaments expérimentaux dans les essais cliniques. Cela permettrait l'intégration des informations sur l'évaluation de la sécurité des essais cliniques et la coopération dans ce domaine, ce qui contribuerait de manière significative à améliorer les connaissances sur la sécurité des médicaments dont l'entrée sur le marché de l'Union est prévue ou des médicaments qui sont déjà disponibles sur le marché de l'Union.

(15) La Commission devrait être en mesure de vérifier si les États membres veillent correctement au respect des règles établies pour l'évaluation coordonnée de la sécurité des informations présentées dans les rapports relatifs aux suspicions d'effets indésirables graves et inattendus et dans les rapports annuels de sécurité.

(16) Les mesures prévues par le présent règlement sont conformes à l'avis du comité permanent des médicaments à usage humain établi par la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil ([2]).

(17) Il convient que ce règlement devienne applicable en même temps que le règlement (UE) n° 536/2014,

A ADOPTÉ LE PRÉSENT RÈGLEMENT:

CHAPITRE I

DISPOSITIONS GÉNÉRALES

Article premier

Objet et champ d'application

1. Le présent règlement fixe les règles de coopération entre les États membres concernant:

a) la sélection des États membres responsables de l'évaluation de la sécurité, conformément à l'article 3;

b) l'évaluation des informations présentées relatives aux suspicions d'effets indésirables graves et inattendus et des informations figurant dans les rapports annuels de sécurité, conformément aux articles 6 et 7;

c) l'élaboration de recommandations à l'intention des États membres rapporteurs visés à l'article 5 du règlement (UE) n° 536/2014, et des États membres concernés, visant à répondre aux inquiétudes en matière de sécurité qui ressortent des évaluations visées au point b) et à suggérer des mesures correctives et d'autres actions de surveillance de la sécurité liées à la substance active;

([2]) Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (JO L 311 du 28.11.2001, p. 67).

d) la participation des États membres responsables de l'évaluation de la sécurité à l'évaluation des modifications substantielles apportées aux informations de référence sur la sécurité, conformément à l'article 5, paragraphe 1, point c) et à l'article 9, paragraphe 2, point c);

e) la coordination entre les États membres rapporteurs et les États membres concernés dans le cadre de la mise en œuvre des mesures correctives et des actions d'atténuation des risques recommandées conformément à l'article 8;

f) la coopération entre les États membres responsables de l'évaluation de la sécurité, les États membres rapporteurs et les États membres concernés lors d'essais cliniques utilisant la même substance active, conformément aux articles 5, 8 et 9.

2. Le présent règlement s'applique à toutes les substances actives utilisées dans des médicaments expérimentaux lors d'essais cliniques autorisés dans au moins deux États membres, conformément à l'article 8 du règlement (UE) n° 536/2014, que l'essai clinique en question ait été autorisé au titre dudit règlement ou qu'il ait été autorisé initialement au titre de la directive 2001/20/CE ([3]), puis au titre du règlement (UE) n° 536/2014.

3. Le présent règlement ne s'applique pas aux substances actives étudiées dans un seul pays, aux substances actives contenues dans les médicaments expérimentaux utilisés comme produits de référence, y compris comme placebo, ni aux substances actives utilisées dans les médicaments auxiliaires.

Article 2

Définitions

1) Aux fins du présent règlement, les définitions de «médicament», de «substance active» et d'«effet indésirable», énoncées respectivement à l'article 1er, points 2, 3 *bis* et 11, de la directive 2001/83/CE, s'appliquent.

2) En outre, aux fins du présent règlement, on entend par:

a) «essai clinique multinational»: un essai clinique pour lequel le promoteur a déposé un dossier de demande auprès de plusieurs États membres par l'intermédiaire du portail de l'Union;

b) «informations de référence sur la sécurité»: les informations sur la sécurité figurant dans la dernière version approuvée du dossier de demande d'essais cliniques, qui servent de base au promoteur lorsqu'il détermine le caractère attendu d'un effet indésirable;

c) «État membre responsable de l'évaluation de la sécurité»: l'État membre qui évalue les informations présentées comme des suspicions d'effets indésirables graves et inattendus, conformément à l'article 42 du règlement (UE) n° 536/2014, et les informations figurant dans les rapports annuels de sécurité présentés conformément à l'article 43 dudit règlement, pour les essais cliniques impliquant des médicaments expérimentaux qui contiennent la même substance active, quels que soient leur forme pharmaceutique et leur dosage ou l'indication étudiée et qu'ils soient ou non utilisés dans un ou plusieurs essais cliniques gérés par le même promoteur ou par des promoteurs différents;

d) «État membre principal responsable de l'évaluation de la sécurité»: l'État membre responsable de l'évaluation de la sécurité, qui coordonne les évaluations de sécurité relatives à différentes substances actives dans un ou plusieurs essais cliniques effectuées par plusieurs États membres responsables de l'évaluation de la sécurité;

e) «nouvelle substance active pour la coopération en matière de sécurité»: une substance active qui n'a pas été utilisée auparavant dans un médicament expérimental lors d'un essai clinique autorisé dans l'Union en vertu du règlement (UE) n° 536/2014 et pour lequel il n'y a, par conséquent, aucun État membre responsable de l'évaluation de la sécurité attitré;

f) «inquiétude en matière de sécurité concernant un médicament expérimental»: les informations sur la sécurité d'un médicament expérimental révélant une incidence négative potentielle sur son rapport bénéfice-risque ou des conséquences sur la santé publique;

([3]) Directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain (JO L 121 du 1.5.2001, p. 34).

g) «substance active étudiée dans un seul pays»: une substance active utilisée dans un médicament expérimental lors d'un ou de plusieurs essais cliniques autorisés dans un seul État membre;

h) «substance active étudiée dans plusieurs pays»: une substance active utilisée dans un médicament expérimental lors d'un ou de plusieurs essais cliniques autorisés dans plusieurs États membres;

i) «examen des suspicions d'effets indésirables graves et inattendus»: la détermination systématique des suspicions d'effets indésirables graves et inattendus qui nécessitent une évaluation aboutissant à une décision sur la nécessité d'informer les États membres rapporteurs et les États membres concernés.

CHAPITRE II

ÉVALUATION COORDONNÉE DE LA SÉCURITÉ

Article 3

Sélection de l'État membre responsable de l'évaluation de la sécurité

1. Un État membre responsable de l'évaluation de la sécurité est sélectionné pour chaque substance active utilisée lors d'essais cliniques autorisés dans l'Union, conformément au règlement (UE) nº 536/2014, dans chacune des situations suivantes:

a) le promoteur soumet à plusieurs États membres, conformément à l'article 5 ou à l'article 11 du règlement (UE) nº 536/2014, un dossier de demande d'autorisation d'un essai clinique impliquant une nouvelle substance active pour la coopération en matière de sécurité et au moins deux États membres autorisent cet essai clinique conformément à l'article 8 dudit règlement;

b) une modification substantielle ajoutant une nouvelle substance active pour la coopération en matière de sécurité à un essai clinique est autorisée dans au moins deux États membres concernés, conformément respectivement aux articles 19 et 23 du règlement (UE) nº 536/2014;

c) une substance active étudiée dans un seul pays devient une substance active étudiée dans plusieurs pays.

2. Dans les situations décrites au paragraphe 1, points a) et b), tout État membre, qu'il ait ou non reçu la demande visée auxdits points, peut faire part de son intérêt, au moyen des outils informatiques décrits à l'article 11, à devenir l'État membre responsable de l'évaluation de la sécurité, dans les sept jours suivant l'autorisation de l'essai clinique ou de la modification substantielle dans le deuxième État membre concerné. Si plusieurs États membres font part de leur intérêt, l'État membre rapporteur sélectionne l'État membre responsable de l'évaluation de la sécurité dans les cinq jours suivant la fin de la période de sept jours visée dans la première phrase, en tenant compte de l'expertise dont disposent les États membres concernant la substance active et de la répartition équitable de la charge de travail entre les États membres. Si aucun État membre ne fait part de son intérêt, l'État membre rapporteur, dans les douze jours suivant l'autorisation de l'essai clinique ou de la modification substantielle dans le deuxième État membre concerné, désigne l'État membre responsable de l'évaluation de la sécurité parmi les États membres concernés, en tenant compte de la répartition équitable de la charge de travail entre eux.

3. Lorsque l'autorisation d'un essai clinique ou d'une modification substantielle ajoutant une substance active à un essai clinique concerne une substance active pour laquelle un État membre responsable de l'évaluation de la sécurité a déjà été désigné, cet État membre responsable de l'évaluation de la sécurité est également désigné comme État membre responsable de l'évaluation de la sécurité pour le nouvel essai clinique ou l'essai clinique qui fait l'objet d'une modification, que la demande ait été introduite par le même promoteur ou par un autre promoteur. Cela s'applique également lorsque l'État membre responsable de l'évaluation de la sécurité existant i) n'est pas un État membre concerné par l'essai clinique, ii) a refusé la demande d'essai clinique et iii) a reçu une demande limitée aux seuls aspects relevant de la partie I du rapport d'évaluation visée à l'article 11 du règlement (UE) nº 536/2014, ainsi que iv) lorsque l'essai clinique n'est plus en cours sur son territoire.

4. Lorsqu'une substance active qui n'est utilisée dans aucun essai clinique en cours dans l'Union mais pour laquelle un État membre responsable de l'évaluation de la sécurité a été désigné par le passé est réintroduite à l'occasion de l'autorisation d'un nouvel essai clinique ou d'une modification substantielle d'un essai clinique, cet État membre responsable de l'évaluation de la sécurité est désigné comme État membre responsable de l'évaluation de la sécurité pour cette substance active dans le nouvel essai clinique ou dans l'essai clinique faisant l'objet de la modification.

5. L'État membre rapporteur de l'essai clinique vérifie si un État membre responsable de l'évaluation de la sécurité a été désigné pour toutes les substances actives utilisées dans les médicaments expérimentaux de l'essai clinique, sur la base des informations fournies conformément à l'article 11, paragraphe 3, point b). Si un État membre responsable de l'évaluation de la sécurité a déjà été sélectionné pour cette substance active, l'État membre rapporteur l'informe de cet essai clinique immédiatement après qu'au moins un État membre concerné a autorisé cet essai clinique, conformément à l'article 8 du règlement (UE) nº 536/2014.

6. Dans la situation décrite au paragraphe 1, point c), s'il y a lieu, le nouvel État membre rapporteur notifie l'État membre rapporteur initial. L'État membre rapporteur initial lance et applique la procédure de sélection pour déterminer l'État membre responsable de l'évaluation de la sécurité conformément au paragraphe 2, sans retard indu, après l'autorisation de l'essai clinique dans le deuxième État membre.

7. Lorsqu'un essai clinique implique l'utilisation de plusieurs médicaments expérimentaux contenant différentes nouvelles substances actives pour la coopération en matière de sécurité, l'État membre rapporteur veille à ce qu'un État membre responsable de l'évaluation de la sécurité soit désigné pour chaque nouvelle substance active pour la coopération en matière de sécurité dans cet essai clinique.

8. L'État membre responsable de l'évaluation de la sécurité est assigné à la substance active et l'identité de l'État membre responsable de l'évaluation de la sécurité est consignée par l'État membre rapporteur au plus tard 12 jours après la notification de l'autorisation d'un essai clinique impliquant une nouvelle substance active pour la coopération en matière de sécurité dans le deuxième État membre.

Article 4

Changement d'État membre responsable de l'évaluation de la sécurité

1. Lorsque l'État membre responsable de l'évaluation de la sécurité d'une substance active n'est plus un État membre concerné par un essai clinique impliquant l'utilisation de cette substance active, ou lorsqu'un État membre responsable de l'évaluation de la sécurité a une charge de travail disproportionnée par rapport aux autres États membres, cet État membre responsable de l'évaluation de la sécurité peut engager la procédure de sélection d'un nouvel État membre responsable de l'évaluation de la sécurité conformément à l'article 3, paragraphe 2. Cette procédure est lancée, si possible, après que l'État membre responsable de l'évaluation de la sécurité a présenté le rapport d'évaluation final du rapport annuel de sécurité.

L'État membre responsable de l'évaluation de la sécurité qui entame la procédure visée au premier alinéa accomplit les tâches confiées à l'État membre rapporteur énoncées à l'article 3, paragraphe 2.

2. Tout État membre peut se porter volontaire à tout moment pour reprendre le rôle de l'État membre responsable de l'évaluation de la sécurité, à condition que l'État membre initialement responsable de l'évaluation de la sécurité marque son accord.

3. Lorsqu'un nouvel État membre responsable de l'évaluation de la sécurité est désigné conformément au paragraphe 1 ou au paragraphe 2, l'État membre initialement responsable de l'évaluation de la sécurité consigne son identité dans les systèmes informatiques visés à l'article 11 pour chaque essai clinique pertinent, sans retard indu.

4. Dans les situations visées aux paragraphes 1 et 2, l'État membre initialement responsable de l'évaluation de la sécurité continue d'accomplir ses tâches jusqu'à ce que tous les rapports et dossiers finaux d'évaluation de la sécurité, y compris le rapport d'évaluation du dernier rapport annuel de sécurité, aient été soumis et que le nouvel État membre responsable de l'évaluation de la sécurité ait été consigné dans les systèmes informatiques visés à l'article 11, conformément au paragraphe 3.

5. Par dérogation au paragraphe 4, l'État membre initialement responsable de l'évaluation de la sécurité peut démissionner immédiatement sans mener les évaluations en cours à leur terme et sans remettre les rapports et dossiers d'évaluation correspondants à condition que le nouvel État membre responsable de l'évaluation de la sécurité marque son accord.

Article 5

Rôle et missions de l'État membre responsable de l'évaluation de la sécurité

1. L'État membre responsable de l'évaluation de la sécurité accomplit les tâches suivantes en ce qui concerne la substance active qui lui est assignée et qui est contenue dans les médicaments expérimentaux utilisés dans des essais cliniques autorisés dans l'Union:

a) examiner et évaluer les informations relatives à toutes les suspicions d'effets indésirables graves et inattendus enregistrées dans la base de données EudraVigilance, conformément à l'article 42 du règlement (UE) n° 536/2014, qu'elles soient survenues dans les États membres ou dans des pays tiers, ainsi que les informations figurant dans les rapports annuels de sécurité, conformément aux articles 6 et 7, selon une approche fondée sur les risques;

b) recenser les inquiétudes en matière de sécurité concernant la substance active et le médicament expérimental, sur la base des évaluations visées au point a);

c) soutenir, à la demande de l'État membre rapporteur, l'évaluation des aspects liés aux informations de référence sur la sécurité dans la demande initiale visée aux articles 5 et 11 du règlement (UE) n° 536/2014 ou dans une demande de modification substantielle visée à l'article 16 dudit règlement;

d) demander aux promoteurs de lui fournir les informations manquantes ou complémentaires nécessaires pour les évaluations ou pour la coopération dans le cadre de l'évaluation de la sécurité;

e) soumettre des rapports d'évaluation et d'autres documents relatifs à l'évaluation de la sécurité conformément aux articles 6, 7 et 11, afin de garantir que tous les États membres rapporteurs et tous les États membres concernés reçoivent les informations appropriées sur les essais cliniques utilisant la même substance active;

f) élaborer et soumettre aux États membres rapporteurs et aux États membres concernés des recommandations relatives à la sécurité de la substance active, afin que des mesures correctives et d'autres actions de surveillance de la sécurité liées à la substance active puissent être prises ou entreprises si nécessaire, conformément à l'article 8;

g) fournir une assistance sur toute autre question de sécurité liée à la substance active donnée, à la demande des États membres rapporteurs ou des États membres concernés.

2. L'État membre responsable de l'évaluation de la sécurité accomplit ses tâches jusqu'à trois mois après la fin du dernier essai clinique impliquant la substance active dans tous les États membres concernés. Il soumet le rapport d'évaluation final du dernier rapport annuel de sécurité pour la substance active sans retard indu.

3. Les comités d'éthique responsables participent aux évaluations de la sécurité effectuées par l'État membre responsable de l'évaluation de la sécurité, lorsque cette participation est prévue par la législation nationale de l'État membre responsable de l'évaluation de la sécurité.

Article 6

Examen et évaluation des suspicions d'effets indésirables graves et inattendus

1. L'examen de la base de données EudraVigilance visée à l'article 5, paragraphe 1, point a), a lieu au moins une fois tous les 15 jours civils.

2. Pour les médicaments expérimentaux bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché dans l'Union, l'État membre responsable de l'évaluation de la sécurité peut décider de réduire la fréquence de l'examen visée au paragraphe 1 à au moins une fois tous les 30 jours civils.

3. Lorsque l'état des connaissances sur le profil de sécurité de la substance active ou le degré de déviation de l'utilisation de la substance active par rapport à la pratique clinique normale l'exige, l'État membre responsable de l'évaluation de la sécurité augmente la fréquence de l'examen par rapport à celle prévue aux paragraphes 1 et 2. L'État membre responsable de l'évaluation de la sécurité consigne le résultat et la date de l'examen dans les systèmes informatiques visés à l'article 11.

4. Si l'examen des suspicions d'effets indésirables graves et inattendus enregistrées soulève des inquiétudes concernant la sécurité de la substance active, l'État membre responsable de l'évaluation de la sécurité:

a) évalue les informations concernant les suspicions d'effets indésirables graves et inattendus et soumet une première évaluation dès que possible, mais au plus tard 15 jours après l'examen;

b) met à jour l'évaluation initiale dès que possible après la fourniture d'informations supplémentaires par le promoteur conformément à l'article 42, paragraphe 2, du règlement (UE) nº 536/2014 ou conformément à l'article 5, paragraphe 1, point d), du présent règlement;

c) notifie sans retard indu les inquiétudes en matière de sécurité recensées concernant un médicament expérimental à tous les États membres rapporteurs et à tous les États membres concernés par les essais cliniques impliquant la substance active en question.

La soumission et le partage de l'évaluation visée aux points a) et b) et la notification visée au point c) sont effectués par l'intermédiaire des systèmes informatiques visés à l'article 11.

5. L'État membre responsable de l'évaluation de la sécurité élargit la portée de l'évaluation visée au paragraphe 4 et raccourcit les délais y afférents si les risques pour la sécurité des participants à un essai clinique l'exigent.

6. Si des informations supplémentaires sont demandées en vertu de l'article 5, paragraphe 1, point d), dans le cadre de l'évaluation des suspicions d'effets indésirables graves et inattendus, et que le promoteur n'accuse pas réception de la demande d'informations i) dans le délai fixé par l'État membre responsable de l'évaluation de la sécurité ou ii) sept jours après l'envoi de la demande, la date la plus tardive étant retenue, l'État membre responsable de l'évaluation de la sécurité demande à tous les États membres rapporteurs et à tous les États membres concernés par un essai clinique utilisant la substance active d'envisager de prendre des mesures correctives conformément à l'article 77 du règlement (UE) nº 536/2014.

7. Lorsque l'État membre responsable de l'évaluation de la sécurité le juge nécessaire, sur la base de son ou de ses évaluations, il soumet des recommandations générales relatives à la sécurité de la substance active aux États membres rapporteurs et aux États membres concernés pour leur permettre de prendre des mesures correctives et d'entreprendre d'autres actions de surveillance de la sécurité liées à la substance active.

Article 7

Évaluation des rapports annuels de sécurité

1. Lorsqu'il évalue les rapports annuels de sécurité, l'État membre responsable de l'évaluation de la sécurité:

a) évalue les informations figurant dans tous les rapports annuels de sécurité relatifs à l'utilisation de la substance active dans les essais cliniques autorisés dans l'Union, quels que soient sa forme pharmaceutique et son dosage ou l'indication étudiée et que la substance active soit utilisée ou non dans plusieurs essais cliniques gérés par différents promoteurs;

b) demande aux promoteurs de lui fournir des informations supplémentaires conformément à l'article 5, paragraphe 1, point d), et évalue leurs réponses. Si un promoteur ne fournit pas les informations dans le délai fixé dans la demande, l'État membre responsable de l'évaluation de la sécurité demande aux États membres rapporteurs pertinents et aux États membres concernés d'envisager de prendre des mesures correctives conformément à l'article 77 du règlement (UE) nº 536/2014;

c) soumet le rapport d'évaluation final dans le système informatique visé à l'article 11 dans un délai de 42 jours à compter de la présentation du dernier rapport annuel de sécurité ou dans un délai maximal de 84 jours à compter de la présentation du dernier rapport annuel de sécurité si des informations supplémentaires sont demandées conformément au point b);

d) le cas échéant, traite toutes les inquiétudes en matière de sécurité recensées au cours de l'évaluation, élabore des recommandations de mesures correctives et d'autres actions de surveillance de la sécurité liées à la substance active et les communique aux États membres rapporteurs et aux États membres concernés.

2. L'État membre responsable de l'évaluation de la sécurité peut élargir la portée de l'évaluation visée au paragraphe 1 et réduire les délais y afférents, si les risques pour la sécurité des participants à un essai clinique l'exigent. Dans cette évaluation, l'État membre responsable de l'évaluation de la sécurité tient compte du statut de l'autorisation de mise sur le marché du médicament expérimental ou de la substance active, de l'état des connaissances sur le profil de sécurité de la substance active et du degré de déviation de l'utilisation de la substance active par rapport à la pratique clinique normale.

3. Par dérogation au paragraphe 1, lorsque le promoteur soumet un seul rapport annuel de sécurité relatif à un seul essai clinique impliquant plusieurs médicaments expérimentaux conformément à l'article 43, paragraphe 2, du règlement (CE) nº 536/2014, ce rapport annuel de sécurité est évalué par l'État membre rapporteur de cet essai clinique spécifique. À la demande de l'État membre rapporteur, les États membres responsables de l'évaluation de la sécurité des substances actives contenues dans ces médicaments expérimentaux lui apportent leur soutien pour mener cette évaluation. L'État membre rapporteur soumet un rapport d'évaluation final dans les systèmes informatiques visés à l'article 11 et, le cas échéant, notifie les inquiétudes en matière de sécurité aux États membres concernés et à chaque État membre responsable de l'évaluation de la sécurité pour la ou les substances actives contenues dans les médicaments expérimentaux concernés.

Article 8

Recommandations de mesures correctives et d'autres actions de surveillance de la sécurité liées à la substance active

1. Si l'État membre responsable de l'évaluation de la sécurité recense des inquiétudes en matière de sécurité concernant la substance active provenant de sources autres que l'examen et l'évaluation visés aux articles 6 et 7, il peut soumettre des recommandations de mesures correctives et d'autres actions d'atténuation des risques liées à la surveillance de la sécurité aux États membres rapporteurs et aux États membres concernés.

2. À la suite d'une recommandation formulée en vertu de l'article 6, paragraphe 7, de l'article 7, paragraphe 1, point d) ou du paragraphe 1 du présent article, les États membres rapporteurs des essais cliniques dans lesquels la substance active est utilisée doivent coordonner les mesures à prendre en ce qui concerne ces essais cliniques avec les États membres concernés.

3. Les États membres concernés peuvent à tout moment prendre des mesures correctives et entreprendre d'autres actions de surveillance de la sécurité liées à la substance active sur leur territoire, conformément à l'article 77 du règlement (UE) nº 536/2014.

Article 9

Rôle des États membres concernés et des États membres rapporteurs dans l'évaluation coordonnée de la sécurité

1. Les États membres rapporteurs et les États membres concernés:

a) soutiennent l'État membre responsable de l'évaluation de la sécurité dans l'évaluation coordonnée de la sécurité et ont la possibilité de formuler des observations et de poser des questions sur les évaluations;

b) tiennent dûment compte des inquiétudes en matière de sécurité concernant un médicament expérimental et des recommandations de l'État membre responsable de l'évaluation de la sécurité, visées à l'article 8, paragraphe 2, dans le cadre d'un ou de plusieurs essais cliniques autorisés sur leur territoire;

c) communiquent à l'État membre responsable de l'évaluation de la sécurité toute inquiétude en matière de sécurité pertinente concernant la substance active.

2. Le ou les États membres rapporteurs:

a) informent les États membres responsables de l'évaluation de la sécurité existants de l'autorisation d'un nouvel essai clinique portant sur la même substance active;

b) vérifient si un État membre a déjà été désigné responsable de l'évaluation de la sécurité pour toutes les substances actives utilisées dans un essai clinique et, si tel n'est pas le cas, lance et mène une procédure de sélection conformément à l'article 3, paragraphe 2. Afin d'assurer la continuité de l'évaluation de la sécurité à tout moment, l'État membre rapporteur accomplit les tâches incombant à l'État membre responsable de l'évaluation de la sécurité pendant le processus de sélection;

c) peuvent solliciter le soutien de l'État membre responsable de l'évaluation de la sécurité pour l'évaluation des modifications apportées aux informations de référence sur la sécurité lorsque l'État membre responsable de l'évaluation de la sécurité n'est pas un État membre concerné par l'essai clinique, conformément à l'article 5, paragraphe 1, point c).

3. Les États membres établissent conjointement un guide de bonnes pratiques décrivant les procédures détaillées de coopération en matière de sécurité, y compris les délais correspondants et le contenu des rapports d'évaluation.

4. Les États membres peuvent coordonner et faciliter la supervision et la surveillance de la sécurité, liées à la substance active, dans l'ensemble des essais cliniques.

Article 10

État membre principal responsable de l'évaluation de la sécurité

1. Lorsque l'évaluation de la sécurité implique la participation de plusieurs États membres responsables de l'évaluation de la sécurité, ceux-ci peuvent désigner par consensus un État membre principal responsable de l'évaluation de la sécurité.

2. L'État membre principal responsable de l'évaluation de la sécurité est chargé de la coordination des évaluations de la sécurité effectuées par les États membres responsables de l'évaluation de la sécurité pour une substance active ou une classe pharmacologique de substances actives. Lorsque plusieurs États membres responsables de l'évaluation de la sécurité mènent une évaluation coordonnée de la sécurité, ils respectent les délais standard accordés pour l'examen et l'évaluation tels que prévus aux articles 6 et 7.

CHAPITRE III

DISPOSITIONS DIVERSES

Article 11

Systèmes d'information destinés à soutenir la coopération dans le cadre de l'évaluation de la sécurité

1. L'Agence, en sa qualité de gestionnaire de la base de données EudraVigilance, du système d'information sur les essais cliniques et du dictionnaire des médicaments de l'UE, fournit les systèmes d'information destinés à soutenir la coopération dans le cadre de l'évaluation de la sécurité, couvrant les fonctionnalités énoncées au paragraphe 3.

2. L'Agence, la Commission et les États membres évaluent régulièrement, au moins une fois par an, les supports informatiques disponibles, et leurs conclusions sont dûment prises en considération lors de la maintenance et de la mise à jour des systèmes informatiques visés au paragraphe 1.

3. Les fonctionnalités mises au point:

a) soutiennent la création d'une liste consultable des substances actives contenues dans les médicaments expérimentaux utilisés dans des essais cliniques autorisés dans les États membres concernés en vertu du règlement (UE) nº 536/2014;

b) permettent de consigner les noms des États membres responsables de l'évaluation de la sécurité pour une substance active donnée contenue dans des médicaments expérimentaux et notamment de conserver les noms des États membres responsables de l'évaluation de la sécurité précédents lorsqu'un nouvel État membre responsable de l'évaluation de la sécurité est désigné pour la même substance active;

c) soutiennent la création d'une liste consultable des différentes substances actives contenues dans les médicaments expérimentaux utilisés dans les essais cliniques, comprenant l'identité des États membres responsables de l'évaluation de la sécurité pour les substances actives étudiées dans plusieurs pays ou, dans le cas de substances actives étudiées dans un seul pays, l'identité des États membres rapporteurs;

d) permettent l'enregistrement et le stockage traçables des évaluations des informations présentées dans les rapports sur les suspicions d'effets indésirables graves et inattendus et dans les rapports annuels de sécurité;

e) permettent à tous les États membres d'accéder aux rapports annuels de sécurité, aux rapports sur les suspicions d'effets indésirables graves et inattendus et aux évaluations visées au point d);

f) permettent la communication entre les États membres et entre les États membres et les promoteurs;

g) fournissent des informations sur le moment où la date limite de présentation d'un rapport annuel de sécurité sera dépassée;

h) soutiennent l'examen des suspicions d'effets indésirables graves et inattendus, y compris la fourniture de rapports prédéfinis;

i) soutiennent la coopération entre les États membres dans le cadre de l'évaluation des modifications apportées aux informations de référence sur la sécurité, le cas échéant.

4. La documentation sur les essais cliniques, qui est pertinente pour l'évaluation de la sécurité, est mise à la disposition des États membres responsables de l'évaluation de la sécurité, qu'ils soient ou non des États membres concernés par cet essai clinique.

5. L'Agence, en collaboration avec les États membres et la Commission, met au point les systèmes informatiques destinés à soutenir la procédure de sélection et de nouvelle sélection de l'État membre responsable de l'évaluation de la sécurité, visée aux articles 3 et 4, avant la fin de la période transitoire prévue à l'article 98 du règlement (UE) nº 536/2014.

6. Les essais cliniques utilisant la même substance active sont recensés dans les systèmes informatiques visés au paragraphe 1 au moyen du code UE de substance active visé à l'article 81, paragraphe 3, du règlement (UE) nº 536/2014.

Article 12

Rôle du groupe de consultation et de coordination des essais cliniques dans l'évaluation coordonnée de la sécurité

1. Les points de contact nationaux désignés conformément à l'article 83 du règlement (UE) nº 536/2014 communiquent, au sein du groupe de consultation et de coordination des essais cliniques, toutes les inquiétudes liées au fonctionnement de la procédure relative aux évaluations coordonnées de la sécurité qu'ils reçoivent de la part des États membres qui les ont désignés, des États membres responsables de l'évaluation de la sécurité ou du public.

2. Le groupe de consultation et de coordination des essais cliniques examine et traite en temps utile les inquiétudes liées au fonctionnement de la procédure d'évaluation coordonnée de la sécurité.

Article 13

Contrôles de l'Union

La Commission peut effectuer des contrôles de l'Union conformément à l'article 79, paragraphe 1, point a), du règlement (UE) nº 536/2014 afin de vérifier si les États membres veillent correctement au respect des règles établies pour l'évaluation coordonnée de la sécurité à l'article 44, paragraphe 2, du règlement (UE) nº 536/2014 ainsi que dans le présent règlement.

CHAPITRE IV

DISPOSITIONS FINALES

Article 14

Redevances

Les États membres peuvent prélever une redevance lorsqu'ils procèdent à une évaluation de la sécurité en tant qu'État membre responsable de l'évaluation de la sécurité et peuvent instaurer des redevances réduites pour les essais cliniques non commerciaux conformément à l'article 86 du règlement (UE) nº 536/2014.

Article 15

Entrée en vigueur

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

Il est applicable à partir du 31 janvier 2022.

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

Fait à Bruxelles, le 7 janvier 2022.

Par la Commission
La présidente
Ursula VON DER LEYEN