

PROVEDBENA UREDBA KOMISIJE (EU) 2022/20**od 7. siječnja 2022.****o utvrđivanju pravila za primjenu Uredbe (EU) br. 536/2014 Europskog parlamenta i Vijeća u pogledu utvrđivanja pravila i postupaka za suradnju država članica u ocjeni sigurnosti kliničkih ispitivanja****(Tekst značajan za EGP)**

EUROPSKA KOMISIJA,

uzimajući u obzir Ugovor o funkcioniranju Europske unije,

uzimajući u obzir Uredbu (EU) br. 536/2014 Europskog parlamenta i Vijeća od 16. travnja 2014. o kliničkim ispitivanjima lijekova za primjenu kod ljudi te o stavljanju izvan snage Direktive 2001/20/EZ ⁽¹⁾, a posebno njezin članak 44. stavak 2.,

budući da:

- (1) Uredbom (EU) br. 536/2014 utvrđen je pravni okvir za provedbu kliničkih ispitivanja lijekova za primjenu kod ljudi u Uniji kako bi se osigurala zaštita prava subjekata („sudionici”), njihove sigurnosti i dobrobiti te pouzdanost i konzistentnost dobivenih podataka. Konkretno, iako je konačna odgovornost za sigurnost sudionikâ na naručitelju kliničkog ispitivanja, ona je pojačana dodatnim nadzorom država članica, među ostalim njihovom suradnjom u ocjeni sigurnosti ispitivanih lijekova.
- (2) Člancima 42. i 43. Uredbe (EU) br. 536/2014 propisano je da je naručitelj kliničkog ispitivanja dužan prijaviti sumnje na neočekivane ozbiljne nuspojave ispitivanih lijekova koji se upotrebljavaju u kliničkom ispitivanju i podnositi godišnja izvješća o sigurnosti Europskoj agenciji za lijekove („Agencija”) putem baze podataka iz članka 40. stavka 1. te uredbe. U skladu s člankom 44. Uredbe (EU) br. 536/2014 informacije o kojima se izvješćuje u skladu s tim odredbama Agencija proslijeđuje dotičnim državama članicama, koje su dužne surađivati u ocjeni tih informacija, u koju je, prema potrebi, uključen nadležni etički odbor.
- (3) Utvrđivanjem pravila za suradnju među državama članicama u ocjenjivanju informacija i izvješća podnesenih u skladu s člancima 42. i 43. Uredbe (EU) br. 536/2014 uspostavlja se okvir kojim se dodatno usklađuje sigurnost i povećava sigurnosni nadzor u Uniji. Time bi se trebala povećati sigurnost sudionika u kliničkim ispitivanjima i pridonijeti većoj konzistentnosti podataka o sigurnosnom profilu ispitivanih lijekova i njihovih odgovarajućih aktivnih tvari.
- (4) Nadzor sigurnosti aktivnih tvari koje se upotrebljavaju kao ispitivani lijekovi u kliničkim ispitivanjima odobrenima u samo jednoj državi članici (mononacionalne aktivne tvari), aktivnih tvari u ispitivanim lijekovima koji se upotrebljavaju kao referentni lijekovi, uključujući placebo, i aktivnih tvari koje se upotrebljavaju u dodatnim lijekovima ne bi trebao biti obuhvaćen područjem primjene ove Uredbe.
- (5) Kako bi se osigurala djelotvorna i učinkovita suradnja među državama članicama u ocjeni informacija i izvješća podnesenih u skladu s člancima 42. i 43. Uredbe (EU) br. 536/2014 za svaku aktivnu tvar koja se upotrebljava u ispitivanim lijekovima, za ocjenu tih informacija i izvješća trebalo bi, na temelju pravedne raspodjele radnog opterećenja među državama članicama i postojećeg stručnog znanja o određenoj aktivnoj tvari, imenovati jednu državu članicu („država članica koja ocjenjuje sigurnost”).
- (6) Uzimajući u obzir znatno osipanje aktivnih tvari tijekom razvojnog ciklusa i činjenicu da će se samo jedan dio aktivnih tvari ispitivati kao multinacionalne aktivne tvari u Uniji, informacije povezane sa sigurnošću mononacionalne aktivne tvari trebala bi ocijeniti država članica izvjestiteljica. Te ocjene države članice izvjestiteljice trebalo bi evidentirati na način kojim se osigurava transparentnost i omogućuje kontinuitet u slučaju da aktivna tvar

⁽¹⁾ SL L 158, 27.5.2014., str. 1.

koja je prvotno bila mononacionalna postane multinacionalna, primjerice ako se kliničko ispitivanje proširi na drugu državu članicu ili ako je druga država članica odobrila kliničko ispitivanje koje uključuje tu istu aktivnu tvar. Ako mononacionalna aktivna tvar postane multinacionalna, na nju bi trebalo primijeniti koordiniranu ocjenu sigurnosti.

- (7) Prvu državu članicu koja ocjenjuje sigurnost aktivne tvari za potrebe sigurnosne suradnje odabire država članica izvjestiteljica iz članka 5. Uredbe (EU) br. 536/2014 na temelju prvog kliničkog ispitivanja u kojem se upotrebljava ta aktivna tvar u Uniji. Država članica izvjestiteljica trebala bi odabrati državu članicu koja ocjenjuje sigurnost nakon što više država članica izrazi interes da budu država članica koja ocjenjuje sigurnost aktivne tvari ili ako takav interes ne iskaže nijedna država članica.
- (8) Zadaće povezane s ocjenom sigurnosti treba razmjerno raspodijeliti među državama članicama. Radno opterećenje povezano sa sigurnosnim nadzorom aktivne tvari može ovisiti, među ostalim, o postojećem znanju o sigurnosti aktivne tvari i prilagodbama rizika u odnosu na učestalost provjera i opseg ocjena.
- (9) Kako bi se održala razmjerna raspodjela rada među državama članicama tijekom trajanja ispitivanja, trebalo bi na zahtjev države članice koja je izvorno ocjenjivala sigurnost omogućiti prenošenje uloge države članice koja ocjenjuje sigurnost ako država članica koja je izvorno ocjenjivala sigurnost više nije uključena ni u jedno kliničko ispitivanje koje uključuje upotrebu neke aktivne tvari ili ako njezino radno opterećenje povezano s ulogom države članice koja ocjenjuje sigurnost postane nerazmjerno veliko u usporedbi s radnim opterećenjem drugih država članica. Međutim, potrebno je osigurati kontinuitet ocjene sigurnosti u bilo kojem trenutku tijekom postupka ponovnog odabira države članice koja ocjenjuje sigurnost.
- (10) Informacije dostavljene kao sumnje na neočekivane ozbiljne nuspojave i informacije sadržane u godišnjim izvješćima o sigurnosti iz članaka 42. i 43. Uredbe (EU) br. 536/2014 trebale bi ocijeniti države članice koje ocjenjuju sigurnost. Ako iz tih ocjena proizlazi zabrinutost u pogledu sigurnosti, država članica koja ocjenjuje sigurnost trebala bi državama članicama izvjestiteljicama i državama članicama uključenima u klinička ispitivanja pripremiti opće preporuke u pogledu sigurnosti aktivne tvari koje uključuju ispitivane lijekove koji sadržavaju tu aktivnu tvar. Time se relevantnim državama članicama izvjestiteljicama i dotičnim državama članicama omogućuje da prema potrebi poduzmu odgovarajuće i razmjerne korektivne mjere i druge radnje u svrhu sigurnosnog nadzora aktivne tvari.
- (11) Osim toga, države članice izvjestiteljice mogu razmotriti uključivanje države članice koja ocjenjuje sigurnost u ocjenjivanje zahtjevâ za znatne izmjene referentnih sigurnosnih informacija, podnesenih u skladu s člankom 16. Uredbe (EU) br. 536/2014. Znatne izmjene referentnih sigurnosnih informacija mogu imati posljedice za određivanje očekivanosti ozbiljnih nuspojava i, posljedično, za prijavu sumnji na neočekivane ozbiljne nuspojave. Kako bi se utvrdila očekivanost ozbiljnih nuspojava za ispitivani lijek, primjereno je uspostaviti usklađeni pristup ocjeni sigurnosti upotrebljavajući kao osnovu zajednički referentni dokument. Za ocjenjivanje svih znatnih izmjena referentnih sigurnosnih informacija i dalje će biti odgovorne država članica izvjestiteljica i dotične države članice.
- (12) Kako bi se dodatno ojačao nadzor i usklađenost te izbjegla mogućnost da različite države članice koje ocjenjuju sigurnost ocjenjuju različite ispitivane lijekove u kojima se upotrebljava ista aktivna tvar, jedna država članica koja ocjenjuje sigurnost trebala bi, kad god je moguće, ocijeniti sigurnost svih ispitivanih lijekova koji sadržavaju istu aktivnu tvar, bez obzira na farmaceutski oblik i jačinu ili indikaciju koja se istražuje te neovisno o tome upotrebljavaju li se u više kliničkih ispitivanja kojima upravlja isti naručitelj ili različiti naručitelji ispitivanja. Takvim

koordiniranim pristupom ocjeni sigurnosti koja se temelji na aktivnoj tvari, a ne na ispitivanom lijeku, izbjegava se dupliciranje napora te se istodobno državama članicama koje ocjenjuju sigurnost pruža dovoljan kontekst za ocjene sigurnosti. Taj je pristup u skladu i s relevantnim smjernicama o Izvješću o neškodljivosti lijeka u razvoju Međunarodnog odbora za usklađivanje tehničkih zahtjeva za registraciju lijekova za humanu uporabu (ICH E2F) u kojima se preporučuje da se radi promicanja sveobuhvatne analize za pojedinu aktivnu tvar izradi jedinstveno ažurirano izvješće o neškodljivosti.

- (13) Kad je riječ o učestalosti provjera informacija o sigurnosti, opsegu njihove ocjene te rokovima za ocjenu i izvješćivanje, trebalo bi primijeniti pristup koji se temelji na riziku. Prilagodbe s obzirom na rizik trebale bi ovisiti o znanju o sigurnosnom profilu aktivne tvari. Primjerice, aktivne tvari s odobrenjem za stavljanje u promet u Uniji mogu se provjeravati rjeđe nego neodobrene aktivne tvari.
- (14) Relevantni informacijski sustavi kojima upravlja Agencija, uključujući informacijski sustav za klinička ispitivanja, bazu podataka EudraVigilance i EU-ov rječnik lijekova, trebali bi podupirati suradnju država članica u ocjeni sigurnosti aktivnih tvari koje se upotrebljavaju kao ispitivani lijekovi u kliničkim ispitivanjima. Time bi se omogućila integracija informacija i suradnja u ocjeni sigurnosti kliničkih ispitivanja, što će znatno pridonijeti boljem razumijevanju sigurnosti lijekova za koje se planira da uđu na tržište Unije ili su već dostupni na tržištu Unije.
- (15) Komisija bi trebala moći kontrolirati nadziru li države članice ispravno usklađenost s pravilima utvrđenima za koordiniranu ocjenu sigurnosti informacija dostavljenih u izvješćima o sumnji na neočekivane ozbiljne nuspojave i u godišnjim izvješćima o sigurnosti.
- (16) Mjere predviđene u ovoj Odluci u skladu su s mišljenjem Stalnog odbora za lijekove za humanu uporabu osnovanog Direktivom 2001/83/EZ Europskog parlamenta i Vijeća ⁽²⁾.
- (17) Ova bi se Uredba trebala početi primjenjivati istodobno s Uredbom (EU) br. 536/2014.

DONIJELA JE OVU UREDBU:

POGLAVLJE I.

OPĆE ODREDBE

Članak 1.

Predmet i područje primjene

1. Ovom se Uredbom utvrđuju pravila za suradnju država članica u sljedećim područjima:
 - (a) odabir država članica koje ocjenjuju sigurnost u skladu s člankom 3.;
 - (b) ocjena dostavljenih informacija o sumnji na neočekivane ozbiljne nuspojave i informacija sadržanih u godišnjim izvješćima o sigurnosti u skladu s člancima 6. i 7.;
 - (c) izrada preporuka za države članice izvjestiteljice iz članka 5. Uredbe (EU) br. 536/2014 i dotične države članice u cilju rješavanja sigurnosnih pitanja koji proizlaze iz ocjena iz točke (b) te predlaganje korektivnih mjera i drugih radnji za sigurnosni nadzor aktivne tvari;

⁽²⁾ Direktiva 2001/83/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 6. studenoga 2001. o zakoniku Zajednice o lijekovima za humanu primjenu (SL L 311, 28.11.2001., str. 67.).

- (d) uključenost država članica koje ocjenjuju sigurnost u ocjenu znatnih izmjena referentnih sigurnosnih informacija u skladu s člankom 5. stavkom 1. točkom (c) i člankom 9. stavkom 2. točkom (c);
- (e) koordinacija između država članica izvjestiteljica i dotičnih država članica u provedbi preporučenih korektivnih mjera i mjera za umanjivanje rizika u skladu s člankom 8.;
- (f) suradnja između država članica koje ocjenjuju sigurnost, država članica izvjestiteljica i dotičnih država članica u kliničkim ispitivanjima u kojima se upotrebljava ista aktivna tvar, u skladu s člancima 5., 8. i 9.

2. Ova se Uredba primjenjuje na sve aktivne tvari koje se upotrebljavaju u ispitivanim lijekovima u kliničkim ispitivanjima odobrenima u najmanje dvije države članice, u skladu s člankom 8. Uredbe (EU) br. 536/2014, bez obzira na to je li predmetno kliničko ispitivanje odobreno na temelju te uredbe ili prvotno na temelju Direktive 2001/20/EZ ⁽³⁾ i kasnije na temelju Uredbe (EU) br. 536/2014.

3. Ova se Uredba ne primjenjuje na mononacionalne aktivne tvari, na aktivne tvari u ispitivanim lijekovima koji se upotrebljavaju kao referentni lijekovi, uključujući placebo, ili na aktivne tvari koje se upotrebljavaju u dodatnim lijekovima.

Članak 2.

Definicije

1. Za potrebe ove Uredbe primjenjuju se definicije „lijeka”, „aktivne tvari” tj. „djelatne tvari” i „nuspojave” iz članka 1. točka 2., 3.a i 11. Direktive 2001/83/EZ.
2. Za potrebe ove Uredbe, primjenjuju se i sljedeće definicije:
 - (a) „multinacionalno kliničko ispitivanje” znači kliničko ispitivanje za koje je naručitelj ispitivanja putem portala EU-a podnio dokumentaciju u vezi sa zahtjevom upućenim prema više država članica.
 - (b) „referentne sigurnosne informacije” znači sigurnosne informacije sadržane u posljednjoj odobrenoj verziji dokumentacije o kliničkom ispitivanju, koje služe kao osnova za utvrđivanje očekivanosti nuspojave od strane naručitelja ispitivanja.
 - (c) „država članica koja ocjenjuje sigurnost” znači država članica koja ocjenjuje dostavljene informacije o sumnji na neočekivane ozbiljne nuspojave u skladu s člankom 42. Uredbe (EU) br. 536/2014 i informacije sadržane u godišnjim izvješćima o sigurnosti koja se podnose u skladu s člankom 43. te uredbe, za klinička ispitivanja koja uključuju ispitivane lijekove koji sadržavaju istu aktivnu tvar, bez obzira na farmaceutski oblik i jačinu ili indikaciju koja se istražuje te neovisno o tome upotrebljavaju li se u jednom ili više kliničkih ispitivanja kojima upravlja isti naručitelj ili različiti naručitelji ispitivanja.
 - (d) „glavna država članica koja ocjenjuje sigurnost” znači država članica koja ocjenjuje sigurnost i koordinira ocjene sigurnosti za različite aktivne tvari u kliničkom ispitivanju, ili više kliničkih ispitivanja, koje provodi više država članica koje ocjenjuju sigurnost.
 - (e) „nova aktivna tvar za potrebe sigurnosne suradnje” znači aktivna tvar koja se prethodno nije upotrebljavala u nekom ispitivanom lijeku ni u jednom kliničkom ispitivanju odobrenom u Uniji na temelju Uredbe (EU) br. 536/2014 te joj stoga nije dodijeljena država članica koja ocjenjuje sigurnost.
 - (f) „sigurnosna pitanja povezana s ispitivanim lijekom” znači informacije o sigurnosti ispitivanog lijeka s njegovim mogućim negativnim omjerom koristi i rizika ili s utjecajem na javno zdravlje.

⁽³⁾ Direktiva 2001/20/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 4. travnja 2001. o usklađivanju zakonodavstava i drugih propisa država članica koji se odnose na provedbu dobre kliničke prakse prilikom provođenja kliničkih ispitivanja lijekova za humanu uporabu (SL L 121, 1.5.2001., str. 34.).

- (g) „mononacionalna aktivna tvar” znači aktivna tvar koja se upotrebljava u ispitivanom lijeku u jednom ili više kliničkih ispitivanja odobrenih u samo jednoj državi članici.
- (h) „multinacionalna aktivna tvar” znači aktivna tvar koja se upotrebljava u ispitivanom lijeku u jednom ili više kliničkih ispitivanja odobrenih u više država članica.
- (i) „provjera sumnji na neočekivane ozbiljne nuspojave” znači sustavna identifikacija sumnji na neočekivane ozbiljne nuspojave koje zahtijevaju ocjenu koja dovodi do odluke o potrebi obavješćivanja država članica izvjestiteljica i dotičnih država članica.

POGLAVLJE II.

KOORDINIRANA OCJENA SIGURNOSTI

Članak 3.

Odabir države članice koja ocjenjuje sigurnost

1. Država članica koja ocjenjuje sigurnost odabire se za svaku aktivnu tvar koja se upotrebljava u kliničkim ispitivanjima odobrenima u Uniji u skladu s Uredbom (EU) br. 536/2014 u svakoj od sljedećih situacija:
 - (a) naručitelj ispitivanja u skladu s člankom 5. ili člankom 11. Uredbe (EU) br. 536/2014 podnosi u više država članica dokumentaciju u vezi sa zahtjevom za odobrenje kliničkog ispitivanja s novom aktivnom tvari za potrebe sigurnosne suradnje i najmanje dvije države članice odobravaju to kliničko ispitivanje u skladu s člankom 8. te uredbe;
 - (b) znatna izmjena kojom se kliničkom ispitivanju dodaje nova aktivna tvar za potrebe sigurnosne suradnje odobrena je u najmanje dvjema dotičnim državama članicama u skladu s člankom 19., odnosno člankom 23. Uredbe (EU) br. 536/2014;
 - (c) mononacionalna aktivna tvar postaje multinacionalna aktivna tvar.
2. U situacijama opisanima u stavku 1. točkama (a) i (b) svaka država članica, bez obzira na to je li primila zahtjev iz tih točaka, može putem informatičkih alata kako je opisano u članku 11. izraziti interes da postane država članica koja ocjenjuje sigurnost u roku od sedam dana nakon odobrenja kliničkog ispitivanja ili značajne izmjene u drugoj dotičnoj državi članici. Ako interes izrazi više država članica, država članica izvjestiteljica odabire državu članicu koja ocjenjuje sigurnost u roku od pet dana od isteka razdoblja od sedam dana iz prve rečenice, uzimajući u obzir postojeće stručno znanje država članica u vezi s aktivnom tvari i pravednu raspodjelu radnog opterećenja među državama članicama. Ako interes ne izrazi nijedna država članica, država članica izvjestiteljica u roku od 12 dana od odobrenja kliničkog ispitivanja ili značajne izmjene u drugoj dotičnoj državi članici imenuje državu članicu koja ocjenjuje sigurnost među dotičnim državama članicama, uzimajući u obzir pravednu raspodjelu radnog opterećenja među njima.
3. Ako se odobrenje kliničkog ispitivanja ili znatne promjene kojom se aktivna tvar dodaje kliničkom ispitivanju odnosi na aktivnu tvar za koju je već imenovana država članica koja ocjenjuje sigurnost, ta država članica koja ocjenjuje sigurnost imenuje se državom članicom koja ocjenjuje sigurnost i za novo ili izmijenjeno kliničko ispitivanje, bez obzira na to je li zahtjev podnio isti ili drugi naručitelj ispitivanja. To se također primjenjuje ako postojeća država članica koja ocjenjuje sigurnost i. nije dotična država članica za kliničko ispitivanje, ii. odbije zahtjev za kliničko ispitivanje, iii. primi zahtjev ograničen samo na aspekte obuhvaćene dijelom I. izvješća o ocjeni iz članka 11. Uredbe (EU) br. 536/2014 i iv. ako se kliničko ispitivanje više ne održava na njezinu državnom području.
4. Ako se aktivna tvar koja se ne upotrebljava ni u jednom aktualnom kliničkom ispitivanju u Uniji, ali je u prošlosti za nju postojala država članica koja ocjenjuje sigurnost, ponovno uvodi na temelju odobrenja novog kliničkog ispitivanja ili znatne izmjene kliničkog ispitivanja, kao država članica koja ocjenjuje sigurnost te aktivne tvari u novom ili izmijenjenom kliničkom ispitivanju imenuje se ta država članica koja ocjenjuje sigurnost.

5. Država članica izvjestiteljica o kliničkom ispitivanju provjerava na temelju informacija dostavljenih u skladu s člankom 11. stavkom 3. točkom (b) postoji li država članica koja u tom trenutku ocjenjuje sigurnost za bilo koju aktivnu tvar koja se upotrebljava u ispitivanim lijekovima u kliničkom ispitivanju. Ako je za tu aktivnu tvar već odabrana država članica koja ocjenjuje sigurnost, država članica izvjestiteljica obavješćuje je o tom kliničkom ispitivanju odmah nakon što najmanje jedna dotična država članica odobri to kliničko ispitivanje u skladu s člankom 8. Uredbe (EU) br. 536/2014.

6. U situaciji opisanoj u stavku 1. točki (c) nova država članica izvjestiteljica prema potrebi obavješćuje izvornu državu članicu izvjestiteljicu. Nakon odobrenja kliničkog ispitivanja u drugoj državi članici izvorna država članica izvjestiteljica bez nepotrebne odgode pokreće i primjenjuje postupak odabira za određivanje države članice koja ocjenjuje sigurnost u skladu sa stavkom 2.

7. Ako kliničko ispitivanje uključuje upotrebu više ispitivanih lijekova s različitim novim aktivnim tvarima, država članica izvjestiteljica osigurava da se za potrebe sigurnosne suradnje u tom kliničkom ispitivanju za svaku novu aktivnu tvar imenuje država članica koja ocjenjuje sigurnost.

8. Aktivnoj tvari dodjeljuje se država članica koja ocjenjuje sigurnost, a identitet države članice koja ocjenjuje sigurnost bilježi država članica izvjestiteljica najkasnije 12 dana nakon što je u drugoj državi članici prijavljeno odobrenje kliničkog ispitivanja koje uključuje novu aktivnu tvar za potrebe sigurnosne suradnje.

Članak 4.

Promjena države članice koja ocjenjuje sigurnost

1. Ako država članica koja ocjenjuje sigurnost aktivne tvari više nije dotična država članica u bilo kojem kliničkom ispitivanju koje uključuje upotrebu te aktivne tvari ili ako država članica koja ocjenjuje sigurnost ima nerazmjerno radno opterećenje u usporedbi s drugim državama članicama, ta država članica koja ocjenjuje sigurnost može pokrenuti postupak za odabir nove države članice koja ocjenjuje sigurnost u skladu s člankom 3. stavkom 2. Taj se postupak, ako je moguće, pokreće nakon što država članica koja ocjenjuje sigurnost podnese završno izvješće o ocjeni godišnjeg izvješća o sigurnosti.

Država članica koja ocjenjuje sigurnost i koja pokreće postupak iz prvog podstavka obavlja zadaće dodijeljene državi članici izvjestiteljici u članku 3. stavku 2.

2. Svaka država članica može u bilo kojem trenutku dobrovoljno preuzeti ulogu države članice koja ocjenjuje sigurnost, pod uvjetom da se s time složi država članica koja je izvorno ocjenjivala sigurnost.

3. Kad se imenuje nova država članica koja ocjenjuje sigurnost na temelju stavaka 1. ili 2., država članica koja je izvorno ocjenjivala sigurnost bez nepotrebne odgode bilježi svoj identitet u informacijske sustave iz članka 11. za svako relevantno kliničko ispitivanje.

4. U situacijama iz stavaka 1. i 2., država članica koja je izvorno ocjenjivala sigurnost nastavlja obavljati svoje zadaće dok se ne dostave sva završna izvješća o ocjeni sigurnosti i evidencije, uključujući izvješće o ocjeni posljednjeg godišnjeg izvješća o sigurnosti i dok nova država članica koja ocjenjuje sigurnost ne bude evidentirana u informacijskim sustavima iz članka 11. u skladu sa stavkom 3.

5. Odstupajući od stavka 4., država članica koja je izvorno ocjenjivala sigurnost može se odmah povući s te dužnosti prije dovršetka ocjena koje su u tijeku i dostavljanja odgovarajućih izvješća i evidencija o ocjeni, pod uvjetom da je s time suglasna nova država članica koja ocjenjuje sigurnost.

Članak 5.

Uloga i zadaće države članice koja ocjenjuje sigurnost

1. Država članica koja ocjenjuje sigurnost ima sljedeće zadaće u pogledu dodijeljene aktivne tvari sadržane u ispitivanim lijekovima koji se upotrebljavaju u kliničkim ispitivanjima odobrenima u Uniji:
 - (a) provjera i ocjena informacija o svakoj sumnji na neočekivane ozbiljne nuspojave prijavljenoj u bazi podataka EudraVigilance u skladu s člankom 42. Uredbe (EU) br. 536/2014, bez obzira na to jesu li se dogodile u državama članicama ili trećim zemljama, te informacija sadržanih u godišnjim izvješćima o sigurnosti u skladu s člancima 6. i 7., primjenom pristupa temeljenog na riziku;
 - (b) utvrđivanje sigurnosnih pitanja povezanih s aktivnom tvari i ispitivanim lijekom na temelju ocjena iz točke (a);
 - (c) pružanje potpore, na zahtjev države članice izvjestiteljice, ocjeni aspekata povezanih s referentnim sigurnosnim informacijama u prvotnom zahtjevu iz članka 5. i 11. Uredbe (EU) br. 536/2014 ili u zahtjevu za znatnu izmjenu iz članka 16. te uredbe;
 - (d) traženje od naručitelja ispitivanja informacija koje nedostaju ili dodatnih informacija koje su potrebne za ocjene ili suradnju u ocjeni sigurnosti;
 - (e) podnošenje izvješća o ocjeni i druge evidencije povezane s ocjenom sigurnosti u skladu s člancima 6., 7. i 11. kako bi se osiguralo da sve države članice izvjestiteljice i dotične države članice dobiju odgovarajuće informacije o kliničkim ispitivanjima u kojima se upotrebljava ista aktivna tvar;
 - (f) priprema i dostavljanje preporuka državama članicama izvjestiteljicama i dotičnim državama članicama povezanih sa sigurnošću aktivne tvari kako bi se, prema potrebi, mogle poduzeti korektivne mjere i druge radnje u smislu sigurnosnog nadzora aktivne tvari, u skladu s člankom 8.;
 - (g) pružanje pomoći u svim dodatnim sigurnosnim pitanjima povezanim s određenom aktivnom tvari ako to zatraže države članice izvjestiteljice ili dotične države članice.
2. Država članica koja ocjenjuje sigurnost svoje zadaće obavlja u razdoblju od tri mjeseca nakon završetka posljednjeg kliničkog ispitivanja s tom aktivnom tvari u svim dotičnim državama članicama. Ona bez nepotrebne odgode dostavlja završno izvješće o ocjeni posljednjeg godišnjeg izvješća o sigurnosti za tu aktivnu tvar.
3. U ocjene sigurnosti koje provodi država članica koja ocjenjuje sigurnost uključena su nadležna etička povjerenstva, ako je takvo sudjelovanje predviđeno nacionalnim pravom države članice koja ocjenjuje sigurnost.

Članak 6.

Provjera i ocjena sumnji na neočekivane ozbiljne nuspojave

1. Baza podataka EudraVigilance iz članka 5. stavka 1. točke (a) provjerava se najmanje svakih 15 kalendarskih dana.
2. Za ispitivane lijekove s odobrenjem za stavljanje u promet u Uniji država članica koja ocjenjuje sigurnost može odlučiti smanjiti učestalost provjera iz stavka 1. na najmanje svakih 30 kalendarskih dana.
3. Ako je to potrebno zbog znanja o sigurnosnom profilu aktivne tvari ili stupnju odstupanja u upotrebi aktivne tvari od uobičajene kliničke prakse, država članica koja ocjenjuje sigurnost provodi učestalije provjere od onih utvrđenih u stavcima 1. i 2. Država članica koja ocjenjuje sigurnost bilježi rezultat i datum provjere u informacijskim sustavima iz članka 11.

4. U slučaju da se zbog provjere prijavljene sumnje na neočekivane ozbiljne nuspojave pojavi zabrinutost u pogledu sigurnosti aktivne tvari, država članica koja ocjenjuje sigurnost:

- (a) ocjenjuje informacije o sumnji na neočekivane ozbiljne nuspojave i u najkraćem mogućem roku, a najkasnije 15 dana nakon provjere, dostavlja početnu ocjenu;
- (b) ažurira početnu ocjenu što je prije moguće nakon što dodatne informacije od naručitelja ispitivanja postanu dostupne u skladu s člankom 42. stavkom 2. Uredbe (EU) br. 536/2014 ili u skladu s člankom 5. stavkom 1. točkom (d) ove Uredbe;
- (c) bez nepotrebne odgode obavješćuje sve države članice izvjestiteljice i države članice uključene u klinička ispitivanja koja uključuju predmetnu aktivnu tvar o utvrđenim sigurnosnim pitanjima povezanim s ispitivanim lijekom.

Dostavljanje i dijeljenje ocjene iz točaka (a) i (b) i obavijesti iz točke (c) provodi se putem informacijskih sustava iz članka 11.

5. Država članica koja ocjenjuje sigurnost povećava opseg i skraćuje rokove ocjenjivanja iz stavka 4. ako je to potrebno zbog rizika za sigurnost sudionika kliničkog ispitivanja.

6. Ako se u kontekstu ocjene sumnje na neočekivane ozbiljne nuspojave zahtijevaju dodatne informacije na temelju članka 5. stavka 1. točke (d), a naručitelj ispitivanja ne potvrdi da je primio zahtjev za informacije i. do roka koji je odredila država članica koja ocjenjuje sigurnost ili ii. sedam dana nakon slanja zahtjeva, ovisno o tome koji je datum kasniji, država članica koja ocjenjuje sigurnost obavješćuje sve države članice izvjestiteljice i države članice na koje se odnosi kliničko ispitivanje u kojem se upotrebljava aktivna tvar da razmotre poduzimanje korektivnih mjera u skladu s člankom 77. Uredbe (EU) br. 536/2014.

7. Ako država članica koja ocjenjuje sigurnost to smatra potrebnim na temelju svoje ocjene ili ocjena, ona državama članicama izvjestiteljicama i dotičnim državama članicama dostavlja opće preporuke u vezi sa sigurnošću aktivne tvari i tako im omogućuje da poduzmu korektivne mjere i druge radnje za sigurnosni nadzor aktivne tvari.

Članak 7.

Ocjena godišnjih izvješća o sigurnosti

1. Pri ocjenjivanju godišnjih izvješća o sigurnosti, država članica koja ocjenjuje sigurnost:

- (a) ocjenjuje informacije u svim godišnjim izvješćima o sigurnosti koja se odnose na upotrebu aktivne tvari u kliničkim ispitivanjima odobrenima u Uniji, bez obzira na farmaceutski oblik i jačinu ili indikaciju koja se istražuje te neovisno o tome upotrebljava li se aktivna tvar u više kliničkih ispitivanja kojima upravljaju različiti naručitelji ispitivanja;
- (b) na temelju članka 5. stavka 1. točke (d) traži dodatne informacije od naručitelja ispitivanja i ocjenjuje njihove odgovore. Ako naručitelj ispitivanja ne dostavi informacije u roku koji je naveden u zahtjevu, država članica koja ocjenjuje sigurnost obavješćuje relevantne države članice izvjestiteljice i dotične države članice da razmotre poduzimanje korektivnih mjera u skladu s člankom 77. Uredbe (EU) br. 536/2014;
- (c) podnosi završno izvješće o ocjeni u informacijske sustave iz članka 11. u roku od 42 dana od podnošenja posljednjeg godišnjeg izvješća o sigurnosti ili u roku od najviše 84 dana od podnošenja posljednjeg godišnjeg izvješća o sigurnosti ako su zatražene dodatne informacije u skladu s točkom (b);
- (d) prema potrebi, nastoji riješiti sva sigurnosna pitanja utvrđena tijekom ocjenjivanja, izrađuje preporuke za korektivne mjere i druge radnje za sigurnosni nadzor aktivne tvari te ih priopćuje državama članicama izvjestiteljicama i dotičnim državama članicama.

2. Država članica koja ocjenjuje sigurnost može povećati opseg i skratiti rokove ocjenjivanja iz stavka 1. ako je to potrebno zbog rizika za sigurnost sudionika kliničkog ispitivanja. U toj ocjeni država članica koja ocjenjuje sigurnost uzima u obzir status odobrenja za stavljanje u promet ispitivanog lijeka ili aktivne tvari, razinu znanja o sigurnosnom profilu aktivne tvari i stupanj odstupanja u upotrebi aktivne tvari od uobičajene kliničke prakse.

3. Odstupajući od stavka 1., ako naručitelj ispitivanja podnosi jedinstveno godišnje izvješće o sigurnosti specifično za jedno kliničko ispitivanje koje uključuje nekoliko ispitivanih lijekova u skladu s člankom 43. stavkom 2. Uredbe (EZ) br. 536/2014, to godišnje izvješće o sigurnosti ocjenjuje država članica izvjestiteljica o tom konkretnom kliničkom ispitivanju. Na zahtjev države članice izvjestiteljice, države članice koje ocjenjuju sigurnost aktivnih tvari uključenih u te ispitivane lijekove podupiru državu članicu izvjestiteljicu u toj ocjeni. Država članica izvjestiteljica podnosi završno izvješće o ocjeni u informacijske sustave iz članka 11. i, prema potrebi, obavješćuje dotične države članice i svaku odgovornu državu članicu koja ocjenjuje sigurnost o sigurnosnim pitanjima povezanima s aktivnom tvari uključenoj/aktivnim tvarima uključenima u dotične ispitivane lijekove.

Članak 8.

Preporuke za korektivne mjere i druge radnje za sigurnosni nadzor aktivne tvari

1. Ako država članica koja ocjenjuje sigurnost utvrdi sigurnosna pitanja povezana s aktivnom tvari iz drugih izvora osim provjere i ocjene iz članaka 6. i 7., ona može državama članicama izvjestiteljicama i dotičnim državama članicama uputiti preporuke za korektivne mjere i druge radnje za umanjivanje rizika za nadzor sigurnosti.

2. Slijedom preporuke na temelju članka 6. stavka 7., članka 7. stavka 1. točke (d) ili stavka 1. ovog članka, države članice izvjestiteljice o kliničkim ispitivanjima u kojima se upotrebljava aktivna tvar trebale bi s dotičnim državama članicama koordinirati radnje koje treba poduzeti za ta klinička ispitivanja.

3. U skladu s člankom 77. Uredbe (EU) br. 536/2014. dotične države članice mogu na svojem državnom području u bilo kojem trenutku poduzeti korektivne mjere i druge radnje za nadzor sigurnosti u vezi s aktivnom tvari.

Članak 9.

Uloga dotičnih država članica i država članica izvjestiteljica u koordiniranoj ocjeni sigurnosti

1. Države članice izvjestiteljice i dotične države članice:

- (a) podupiru državu članicu koja ocjenjuje sigurnost u koordiniranoj ocjeni sigurnosti te mogu komentirati i postavljati pitanja o ocjenama;
- (b) u kontekstu kliničkih ispitivanja odobrenih na njihovu državnom području uzimaju u obzir sigurnosna pitanja povezana s ispitivanim lijekom i preporuke države članice koja ocjenjuje sigurnost iz članka 8. stavka 2.;
- (c) obavješćuju državu članicu koja ocjenjuje sigurnost o svim relevantnim sigurnosnim pitanjima povezanima s aktivnom tvari.

2. Država članica izvjestiteljica/Države članice izvjestiteljice:

- (a) obavješćuje/obavješćuju postojeće države članice koje ocjenjuju sigurnost o odobrenju novog kliničkog ispitivanja koje uključuje istu aktivnu tvar;
- (b) provjerava/provjeravaju postoji li država članica koja ocjenjuje sigurnost za bilo koju aktivnu tvar koja se upotrebljava u kliničkom ispitivanju i, ako to nije slučaj, pokreće i provodi postupak odabira u skladu s člankom 3. stavkom 2. Kako bi se u svakom trenutku osigurao kontinuitet ocjene sigurnosti, država članica izvjestiteljica tijekom postupka odabira obavlja zadaće države članice koja ocjenjuje sigurnost.

- (c) može/mogu zatražiti potporu države članice koja ocjenjuje sigurnost za ocjenu promjena referentnih informacija o sigurnosti ako država članica koja ocjenjuje sigurnost nije država članica na koju se odnosi kliničko ispitivanje, u skladu s člankom 5. stavkom 1. točkom (c).
3. Države članice zajednički izrađuju smjernice za dobru praksu u kojima se opisuju detaljni postupci za sigurnosnu suradnju, uključujući odgovarajuće rokove i sadržaj izvješća o ocjeni.
4. Države članice mogu u svim kliničkim ispitivanjima koordinirati i olakšati sigurnosni nadzor aktivne tvari.

Članak 10.

Glavna država članica koja ocjenjuje sigurnost

1. Ako ocjena sigurnosti uključuje sudjelovanje nekoliko država članica koje ocjenjuju sigurnost, one konsenzusom mogu imenovati glavnu državu članicu koja ocjenjuje sigurnost.
2. Glavna država članica koja ocjenjuje sigurnost odgovorna je za koordinaciju ocjena sigurnosti koje provode države članice koje ocjenjuju sigurnost aktivne tvari ili farmakološkog razreda aktivnih tvari. Koordinirana ocjena sigurnosti koju provodi nekoliko država članica koje ocjenjuju sigurnost slijedi standardne rokove provjere i ocjene iz članka 6. i 7.

POGLAVLJE III.

RAZNE ODREDBE

Članak 11.

Informacijski sustavi za potporu suradnji u ocjeni sigurnosti

1. Agencija kao upravitelj bazom podataka EudraVigilance, informacijskim sustavom za klinička ispitivanja i EU-ovim rječnikom lijekova osigurava informacijske sustave za potporu suradnji u ocjeni sigurnosti koji obuhvaćaju funkcije iz stavka 3.
2. Agencija, Komisija i države članice redovito i najmanje jedanput godišnje ocjenjuju dostupnu potporu informacijskih sustava, a njihovi se zaključci popisno uzimaju u obzir pri održavanju i ažuriranju informacijskih sustava iz stavka 1.
3. Razvijenim funkcijama:
- (a) podupire se popisivanje aktivnih tvari sadržanih u ispitivanim lijekovima koji se upotrebljavaju u kliničkim ispitivanjima odobrenima u dotičnim državama članicama na temelju Uredbe (EU) br. 536/2014, koje je moguće pretraživati;
- (b) državama članicama koje ocjenjuju sigurnost omogućuje se vođenje evidencije o određenim aktivnim tvarima sadržanim u ispitivanim lijekovima, uključujući zabilježbu naziva država članica koje su prethodno ocjenjivale sigurnost ako je za istu aktivnu tvar imenovana nova država članica koja ocjenjuje sigurnost;
- (c) podupire se popisivanje različitih aktivnih tvari sadržanih u ispitivanim lijekovima koji se upotrebljavaju u kliničkim ispitivanjima koje je moguće pretraživati, uključujući identitet država članica koje ocjenjuju sigurnost nadležnih za multinacionalne aktivne tvari ili, u slučaju mononacionalnih aktivnih tvari, država članica izvjestiteljica;
- (d) omogućuje se praćenje i pohrana ocjena informacija dostavljenih u izvješćima o sumnjama na neočekivane ozbiljne nuspojave i u godišnjim izvješćima o sigurnosti;

- (e) svim državama članicama omogućuje se pristup godišnjim izvješćima o sigurnosti, izvješćima o sumnjama na neočekivane ozbiljne nuspojave i ocjenama iz točke (d);
- (f) omogućuje se komunikacija među državama članicama te između država članica i sponzorâ;
- (g) pružaju se informacije o tome kada godišnje izvješće o sigurnosti kasni;
- (h) podupire se provjera sumnji na neočekivane ozbiljne nuspojave, uključujući davanje unaprijed definiranih izvješća;
- (i) ako je potrebno, podupire se suradnja među državama članicama u ocjeni promjena referentnih sigurnosnih informacija.

4. Dokumentacija o kliničkom ispitivanju, koja je relevantna za ocjenu sigurnosti, stavlja se na raspolaganje svakoj državi članici koja ocjenjuje sigurnost, bez obzira na to je li riječ o državi članici na koju se to kliničko ispitivanje odnosi.

5. Agencija zajedno s državama članicama i Komisijom razvija informacijski sustav za potporu postupku odabira i ponovnog odabira države članice koja ocjenjuje sigurnost iz članka 3. i 4. do isteka prijelaznog razdoblja kako je utvrđeno u članku 98. Uredbe (EU) br. 536/2014.

6. Klinička ispitivanja u kojima se upotrebljava ista aktivna tvar identificiraju se u informacijskim sustavima iz stavka 1. na temelju kôda aktivne tvari EU-a iz članka 81. stavka 3. Uredbe (EU) br. 536/2014.

Članak 12.

Uloga Skupine za koordinaciju kliničkih ispitivanja i savjetovanje u koordiniranoj ocjeni sigurnosti

1. Nacionalne kontaktne točke određene u skladu s člankom 83. Uredbe (EU) br. 536/2014 u okviru skupine za koordinaciju kliničkih ispitivanja i savjetovanje obavješćuju o svim pitanjima povezanim s funkcioniranjem koordiniranih ocjena sigurnosti koja prime od država članica koje su odredile, država članica koje ocjenjuju sigurnost ili javnosti.
2. Skupina za koordinaciju kliničkih ispitivanja i savjetovanje pravodobno istražuje i rješava pitanja povezana s funkcioniranjem koordinirane ocjene sigurnosti.

Članak 13.

Kontrole Unije

Komisija može provoditi kontrole Unije u skladu s člankom 79. stavkom 1. točkom (a) Uredbe (EU) br. 536/2014 kako bi provjerila da li država članica pravilno nadzire usklađenost s pravilima utvrđenima za koordiniranu ocjenu sigurnosti u članku 44. stavku 2. Uredbe (EU) br. 536/2014 i u ovoj Uredbi.

POGLAVLJE IV.

ZAVRŠNE ODREDBE

Članak 14.

Naknade

U skladu s člankom 86. Uredbe (EU) br. 536/2014 države članice mogu naplatiti naknadu za provedbu aktivnosti ocjene sigurnosti u svojstvu države članice koja ocjenjuje sigurnost i utvrditi smanjene naknade za nekomercijalna klinička ispitivanja.

*Članak 15.***Stupanje na snagu**

Ova Uredba stupa na snagu dvadesetog dana od dana objave u *Službenom listu Europske unije*.

Primjenjuje se od 31. siječnja 2022.

Ova je Uredba u cijelosti obvezujuća i izravno se primjenjuje u svim državama članicama.

Sastavljeno u Bruxellesu 7. siječnja 2022.

Za Komisiju
Predsjednica
Ursula VON DER LEYEN
