

REGULAMENTO DE EXECUÇÃO (UE) 2022/20 DA COMISSÃO**de 7 de janeiro de 2022****que estabelece regras de execução do Regulamento (UE) n.º 536/2014 do Parlamento Europeu e do Conselho no que diz respeito à definição de regras e procedimentos para a cooperação dos Estados-Membros na avaliação da segurança dos ensaios clínicos****(Texto relevante para efeitos do EEE)**

A COMISSÃO EUROPEIA,

Tendo em conta o Tratado sobre o Funcionamento da União Europeia,

Tendo em conta o Regulamento (UE) n.º 536/2014 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 16 de abril de 2014, relativo aos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano e que revoga a Diretiva 2001/20/CE ⁽¹⁾, nomeadamente o artigo 44.º, n.º 2,

Considerando o seguinte:

- (1) O Regulamento (UE) n.º 536/2014 estabelece o quadro jurídico para a realização de ensaios clínicos de medicamentos para uso humano na União a fim de assegurar que os direitos dos sujeitos do ensaio («participantes»), a sua segurança e o seu bem-estar estão protegidos e que os dados produzidos nos ensaios clínicos são fiáveis e sólidos. Em especial, embora a responsabilidade global por garantir a segurança dos participantes caiba ao promotor do ensaio clínico, esta é reforçada por uma supervisão adicional por parte dos Estados-Membros, nomeadamente através da sua cooperação na avaliação da segurança dos medicamentos experimentais.
- (2) Os artigos 42.º e 43.º do Regulamento (UE) n.º 536/2014 preveem que o promotor de um ensaio clínico notifique suspeitas de reações adversas graves inesperadas a medicamentos experimentais utilizados no ensaio clínico e apresente relatórios anuais de segurança à Agência Europeia de Medicamentos («Agência») através da base de dados referida no artigo 40.º, n.º 1, do mesmo regulamento. As informações comunicadas ao abrigo dessas disposições devem ser transmitidas pela Agência aos Estados-Membros em causa, que devem cooperar na avaliação dessas informações, com a participação do comité de ética responsável, se for caso disso, em conformidade com o artigo 44.º do Regulamento (UE) n.º 536/2014.
- (3) O estabelecimento de um quadro que defina as regras para a cooperação entre os Estados-Membros na avaliação das informações e dos relatórios apresentados nos termos dos artigos 42.º e 43.º do Regulamento (UE) n.º 536/2014 reforça a harmonização em matéria de segurança e aumenta o controlo da supervisão da segurança na União. Tal abordagem deve reforçar a segurança dos participantes nos ensaios clínicos e contribuir para uma maior robustez dos dados relativos ao perfil de segurança dos medicamentos experimentais e das respetivas substâncias ativas.
- (4) A supervisão da segurança relativa às substâncias ativas utilizadas como medicamentos experimentais em ensaios clínicos autorizados num único Estado-Membro (substâncias ativas de âmbito nacional), às substâncias ativas em medicamentos experimentais utilizadas como referência, incluindo como placebo, e às substâncias ativas utilizadas em medicamentos auxiliares não deve ser abrangida pelo âmbito de aplicação do presente regulamento.
- (5) A fim de assegurar uma cooperação eficaz e eficiente entre os Estados-Membros na avaliação das informações e dos relatórios, apresentados nos termos dos artigos 42.º e 43.º do Regulamento (UE) n.º 536/2014, para cada substância ativa utilizada em medicamentos experimentais, deve ser designado um Estado-Membro para avaliar essas informações e esses relatórios («Estado-Membro responsável pela avaliação da segurança»), com base na distribuição equitativa da carga de trabalho entre os Estados-Membros e nos conhecimentos especializados existentes referentes à substância ativa em causa.
- (6) Tendo em conta a considerável utilização de substâncias ativas ao longo do ciclo de desenvolvimento e o facto de apenas uma parte das substâncias ativas ser investigada como substâncias ativas de âmbito multinacional na União, as informações relacionadas com a segurança de uma substância ativa de âmbito nacional devem ser avaliadas pelo Estado-Membro relator. Tais avaliações pelo Estado-Membro relator devem ser registadas de forma a garantir a

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

transparência e permitir a continuidade no caso de uma substância ativa inicialmente de âmbito nacional se tornar uma substância ativa de âmbito multinacional, por exemplo através da extensão do ensaio clínico a outro Estado-Membro ou quando outro Estado-Membro tiver autorizado um ensaio clínico que envolva a mesma substância ativa. Assim que uma substância ativa de âmbito nacional passa a ser de âmbito multinacional, esta deve beneficiar de uma avaliação coordenada da segurança.

- (7) A seleção do primeiro Estado-Membro responsável pela avaliação da segurança de uma substância ativa para efeitos de cooperação em matéria de segurança é determinada pelo Estado-Membro relator, referido no artigo 5.º do Regulamento (UE) n.º 536/2014, do primeiro ensaio clínico que utiliza essa substância ativa na União. O Estado-Membro relator deve selecionar o Estado-Membro responsável pela avaliação da segurança quando mais do que um Estado-Membro, ou nenhum deles, manifestar interesse em tornar-se o Estado-Membro responsável pela avaliação da segurança de uma substância ativa.
- (8) As tarefas relacionadas com a avaliação da segurança devem ser distribuídas proporcionalmente entre os Estados-Membros. A carga de trabalho associada à supervisão da segurança de uma substância ativa pode depender, nomeadamente, dos conhecimentos existentes sobre a segurança da substância ativa e as adaptações aos riscos na frequência de rastreio e na extensão das avaliações.
- (9) A fim de manter uma distribuição proporcional do trabalho entre os Estados-Membros ao longo do tempo, deve ser possível, a pedido do Estado-Membro inicialmente responsável pela avaliação da segurança, transferir a função de Estado-Membro responsável pela avaliação da segurança quando o Estado-Membro inicialmente responsável pela avaliação da segurança deixar de ser um Estado-Membro em causa no que diz respeito a qualquer ensaio clínico que envolva a utilização de uma substância ativa ou quando a carga de trabalho decorrente da sua função como Estado-Membro responsável pela avaliação da segurança se tornar desproporcionadamente elevada em comparação à dos outros Estados-Membros. No entanto, é necessário assegurar em permanência a continuidade da avaliação da segurança durante o processo de nova seleção do Estado-Membro responsável pela avaliação da segurança.
- (10) Os Estados-Membros responsáveis pela avaliação da segurança devem avaliar as informações apresentadas referentes a suspeitas de reações adversas graves inesperadas e as informações contidas nos relatórios anuais de segurança, a que se referem os artigos 42.º e 43.º do Regulamento (UE) n.º 536/2014. Se essas avaliações suscitarem problemas de segurança, o Estado-Membro responsável pela avaliação da segurança deve elaborar recomendações gerais sobre a segurança da substância ativa para os Estados-Membros relatores e os Estados-Membros em causa no que diz respeito a ensaios clínicos que envolvam medicamentos experimentais que contenham essa substância ativa. Tal abordagem permite que os Estados-Membros responsáveis pelos relatórios e os Estados-Membros em causa tomem, sempre que necessário, medidas corretivas adequadas e proporcionadas e outras medidas de supervisão da segurança relacionadas com a substância ativa.
- (11) Além disso, os Estados-Membros relatores podem considerar a possibilidade de envolver o Estado-Membro responsável pela avaliação da segurança na avaliação dos pedidos de alteração substancial das informações de segurança de referência, apresentados em conformidade com o artigo 16.º do Regulamento (UE) n.º 536/2014. As alterações substanciais das informações de segurança de referência podem ter implicações para a determinação da previsibilidade de reações adversas graves e, conseqüentemente, para a notificação de suspeitas de reações adversas graves inesperadas. Para determinar a previsibilidade de reações adversas graves em relação a um medicamento experimental, é, por conseguinte, adequado estabelecer uma abordagem harmonizada da avaliação da segurança utilizando, como base, um documento de referência comum. O Estado-Membro relator e os Estados-Membros em causa continuarão a ser responsáveis pela avaliação de qualquer alteração substancial das informações de segurança de referência.
- (12) A fim de continuar a reforçar a supervisão e a harmonização, bem como para evitar que diferentes Estados-Membros avaliem medicamentos experimentais diferentes que utilizem a mesma substância ativa, um único Estado-Membro responsável pela avaliação da segurança deve, sempre que possível, avaliar a segurança de todos os medicamentos experimentais que contenham a mesma substância ativa, independentemente da forma farmacêutica e da dosagem ou indicação investigadas e independentemente de serem utilizados em vários ensaios clínicos geridos pelos mesmos ou por diferentes promotores. Esta abordagem coordenada da avaliação da segurança baseada na

substância ativa e não no medicamento experimental evita a duplicação de esforços e, ao mesmo tempo, proporciona aos Estados-Membros responsáveis pela avaliação da segurança um contexto suficiente para as suas avaliações de segurança. Esta abordagem está também em conformidade com a nota orientadora pertinente relativa ao relatório anual de segurança do Conselho Internacional de Harmonização dos Requisitos Técnicos para o Registo de Medicamentos para Uso Humano (ICH E2F), que recomenda um único relatório atualizado de segurança para uma substância ativa, a fim de promover uma análise exaustiva.

- (13) Deve ser adotada uma abordagem em função dos riscos no que diz respeito à frequência do rastreio das informações de segurança, à extensão da sua avaliação e aos prazos de avaliação e notificação. As adaptações aos riscos devem depender dos conhecimentos sobre o perfil de segurança da substância ativa. Por exemplo, as substâncias ativas com uma autorização de introdução no mercado na União podem ser rastreadas menos frequentemente do que as substâncias ativas não autorizadas.
- (14) Os sistemas de informação pertinentes geridos pela Agência, incluindo o Sistema de Informação sobre Ensaios Clínicos, a base de dados EudraVigilance e o Dicionário de Medicamentos da UE, devem servir de apoio à cooperação dos Estados-Membros na avaliação da segurança das substâncias ativas utilizadas como medicamentos experimentais em ensaios clínicos. Esta abordagem permitiria a integração de informações e a cooperação na avaliação da segurança dos ensaios clínicos, o que contribuiria significativamente para reforçar o entendimento relativo à segurança dos medicamentos cuja entrada se prevê ou que já estão disponíveis no mercado da União.
- (15) A Comissão deve poder controlar se os Estados-Membros supervisionam corretamente o cumprimento das regras estabelecidas para a avaliação coordenada da segurança das informações apresentadas nos relatórios sobre suspeitas de reações adversas graves inesperadas e nos relatórios anuais de segurança.
- (16) As medidas previstas no presente regulamento estão em conformidade com o parecer do Comité Permanente dos Medicamentos para Uso Humano instituído pela Diretiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho ⁽²⁾.
- (17) O presente regulamento deve tornar-se aplicável ao mesmo tempo que o Regulamento (UE) n.º 536/2014,

ADOTOU O PRESENTE REGULAMENTO:

CAPÍTULO I

DISPOSIÇÕES GERAIS

Artigo 1.º

Objeto e âmbito de aplicação

1. O presente regulamento estabelece as regras para a cooperação dos Estados-Membros no que diz respeito:
 - a) À seleção dos Estados-Membros responsáveis pela avaliação da segurança, em conformidade com o artigo 3.º;
 - b) À avaliação das informações apresentadas sobre suspeitas de reações adversas graves inesperadas e das informações contidas nos relatórios anuais de segurança, em conformidade com os artigos 6.º e 7.º;
 - c) À elaboração de recomendações para os Estados-Membros relatores, referidos no artigo 5.º do Regulamento (UE) n.º 536/2014, e os Estados-Membros em causa, destinadas a dar resposta aos problemas de segurança decorrentes das avaliações referidas na alínea b) e a sugerir medidas corretivas e outras medidas de supervisão da segurança relacionadas com a substância ativa;

⁽²⁾ Diretiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 6 de novembro de 2001, que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano (JO L 311 de 28.11.2001, p. 67).

- d) À participação dos Estados-Membros responsáveis pela avaliação da segurança na avaliação de alterações substanciais às informações de segurança de referência, em conformidade com o artigo 5.º, n.º 1, alínea c), e o artigo 9.º, n.º 2, alínea c);
- e) À coordenação entre os Estados-Membros relatores e os Estados-Membros em causa na aplicação das medidas corretivas e das medidas de redução dos riscos recomendadas, em conformidade com o artigo 8.º;
- f) À cooperação entre os Estados-Membros responsáveis pela avaliação da segurança, os Estados-Membros relatores e os Estados-Membros em causa no que diz respeito a ensaios clínicos que utilizem a mesma substância ativa, em conformidade com os artigos 5.º, 8.º e 9.º.

2. O presente regulamento aplica-se a todas as substâncias ativas utilizadas em medicamentos experimentais em ensaios clínicos autorizados em, pelo menos, dois Estados-Membros, em conformidade com o artigo 8.º do Regulamento (UE) n.º 536/2014, independentemente de o ensaio clínico em questão ter sido autorizado ao abrigo desse regulamento ou inicialmente ao abrigo da Diretiva 2001/20/CE do Parlamento Europeu e do Conselho ⁽³⁾ e posteriormente ao abrigo do Regulamento (UE) n.º 536/2014.

3. O presente regulamento não se aplica a substâncias ativas de âmbito nacional, a substâncias ativas em medicamentos experimentais utilizados como medicamentos de referência, incluindo como placebo, nem a substâncias ativas utilizadas em medicamentos auxiliares.

Artigo 2.º

Definições

1. Para efeitos do presente regulamento, aplicam-se as definições de «medicamento», «substância ativa» e «reação adversa» constantes do artigo 1.º, ponto 2, ponto 3-A, e ponto 11, respetivamente, da Diretiva 2001/83/CE.
2. Para efeitos do presente regulamento, são igualmente aplicáveis as seguintes definições:
 - a) «Ensaio clínico de âmbito multinacional», um ensaio clínico relativamente ao qual o promotor apresentou um dossiê de pedido a mais de um Estado-Membro através do portal da UE;
 - b) «Informações de segurança de referência», as informações de segurança contidas na última versão aprovada do dossiê do ensaio clínico, que servem de base para o promotor determinar a previsibilidade de uma reação adversa;
 - c) «Estado-Membro responsável pela avaliação da segurança», o Estado-Membro que avalia as informações apresentadas relativas a suspeitas de reações adversas graves inesperadas, em conformidade com o artigo 42.º do Regulamento (UE) n.º 536/2014, e as informações contidas nos relatórios anuais de segurança apresentados, em conformidade com o artigo 43.º do mesmo regulamento, para ensaios clínicos que envolvam medicamentos experimentais que contenham a mesma substância ativa, independentemente da forma farmacêutica e da dosagem ou indicação investigadas e independentemente de serem utilizados num ensaio clínico ou em vários ensaios clínicos geridos pelos mesmos ou por diferentes promotores;
 - d) «Estado-Membro principal responsável pela avaliação da segurança», o Estado-Membro responsável pela avaliação da segurança que coordena as avaliações de segurança de diferentes substâncias ativas num ensaio clínico ou em vários ensaios clínicos, realizadas por vários Estados-Membros responsáveis pela avaliação da segurança;
 - e) «Nova substância ativa para efeitos de cooperação em matéria de segurança», uma substância ativa que não tenha sido previamente utilizada num medicamento experimental em nenhum ensaio clínico autorizado na União ao abrigo do Regulamento (UE) n.º 536/2014 e que, por conseguinte, não disponha de um Estado-Membro responsável pela avaliação da segurança;
 - f) «Problema de segurança relacionado com um medicamento experimental», informação sobre a segurança do medicamento experimental com potencial impacto negativo na relação benefício-risco ou com implicações para a saúde pública;

⁽³⁾ Diretiva 2001/20/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 4 de abril de 2001, relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas dos Estados-Membros respeitantes à aplicação de boas práticas clínicas na condução dos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano (JO L 121 de 1.5.2001, p. 34).

- g) «Substância ativa de âmbito nacional», uma substância ativa utilizada num medicamento experimental num/em ensaio(s) clínico(s) autorizado(s) num único Estado-Membro;
- h) «Substância ativa de âmbito multinacional», uma substância ativa utilizada num medicamento experimental num/em ensaio(s) clínico(s) autorizado(s) em mais do que um Estado-Membro;
- i) «Rastreio de suspeitas de reações adversas graves inesperadas», a identificação sistemática de suspeitas de reações adversas graves inesperadas que exigem uma avaliação que conduza a uma decisão sobre a necessidade de notificar os Estados-Membros relatores e os Estados-Membros em causa.

CAPÍTULO II

AVALIAÇÃO COORDENADA DA SEGURANÇA

Artigo 3.º

Seleção do Estado-Membro responsável pela avaliação da segurança

1. Deve ser selecionado um Estado-Membro responsável pela avaliação da segurança para cada substância ativa utilizada em ensaios clínicos autorizados na União em conformidade com o Regulamento (UE) n.º 536/2014, em cada uma das seguintes situações:

- a) O promotor apresenta a mais de um Estado-Membro, em conformidade com o artigo 5.º ou o artigo 11.º do Regulamento (UE) n.º 536/2014, um dossiê de pedido de autorização de um ensaio clínico com uma nova substância ativa para efeitos de cooperação em matéria de segurança e, pelo menos, dois Estados-Membros autorizam esse ensaio clínico em conformidade com o artigo 8.º do mesmo regulamento;
- b) Uma alteração substancial que acrescenta uma nova substância ativa a um ensaio clínico para efeitos de cooperação em matéria de segurança é autorizada em, pelo menos, dois Estados-Membros em causa, em conformidade com os artigos 19.º e 23.º, respetivamente, do Regulamento (UE) n.º 536/2014;
- c) Uma substância ativa de âmbito nacional passa a ser uma substância ativa de âmbito multinacional.

2. Nas situações descritas no n.º 1, alíneas a) e b), qualquer Estado-Membro, independentemente de ter recebido o pedido referido nessas alíneas, pode manifestar interesse, através das ferramentas informáticas descritas no artigo 11.º, em tornar-se o Estado-Membro responsável pela avaliação da segurança no prazo de sete dias após a autorização do ensaio clínico ou da alteração substancial no segundo Estado-Membro em causa. Se mais de um Estado-Membro manifestar interesse, o Estado-Membro relator seleciona o Estado-Membro responsável pela avaliação da segurança no prazo de cinco dias a contar do termo do período de sete dias referido na primeira frase, tendo em conta os conhecimentos especializados existentes dos Estados-Membros em relação à substância ativa e a distribuição equitativa da carga de trabalho entre os Estados-Membros. Se nenhum Estado-Membro manifestar interesse, o Estado-Membro relator, no prazo de 12 dias a contar da autorização do ensaio clínico ou da alteração substancial no segundo Estado-Membro em causa, designa o Estado-Membro responsável pela avaliação da segurança entre os Estados-Membros em causa, tendo em conta a distribuição equitativa da carga de trabalho entre eles.

3. Sempre que a autorização de um ensaio clínico ou de uma alteração substancial que acrescenta uma substância ativa a um ensaio clínico diga respeito a uma substância ativa para a qual já tenha sido designado um Estado-Membro responsável pela avaliação da segurança, esse Estado-Membro deve também ser designado Estado-Membro responsável pela avaliação da segurança para o ensaio clínico novo ou modificado, independentemente de o pedido ter sido apresentado pelo mesmo promotor ou por um promotor diferente. Deve ser aplicada a mesma abordagem nos casos em que o Estado-Membro existente responsável pela avaliação da segurança i) não é um Estado-Membro em causa no que diz respeito ao ensaio clínico, ii) recusou o pedido de ensaio clínico e iii) recebeu um pedido limitado apenas aos aspetos abrangidos pela parte I do relatório de avaliação referido no artigo 11.º do Regulamento (UE) n.º 536/2014, bem como iv) quando o ensaio clínico já não estiver em curso no seu território.

4. Sempre que uma substância ativa que não seja utilizada em ensaios clínicos em curso na União, mas que tenha tido um Estado-Membro responsável pela avaliação da segurança no passado, seja reintroduzida através da autorização de um novo ensaio clínico ou de uma alteração substancial de um ensaio clínico, esse Estado-Membro deve ser designado como Estado-Membro responsável pela avaliação da segurança dessa substância ativa no ensaio clínico novo ou alterado.

5. O Estado-Membro relator do ensaio clínico deve verificar se existe um Estado-Membro responsável pela avaliação da segurança de qualquer substância ativa utilizada em medicamentos experimentais no ensaio clínico, com base nas informações disponibilizadas em conformidade com o artigo 11.º, n.º 3, alínea b). Se já tiver sido selecionado um Estado-Membro responsável pela avaliação da segurança para essa substância ativa, o Estado-Membro relator deve informá-lo desse ensaio clínico imediatamente após a autorização desse ensaio clínico por, pelo menos, um Estado-Membro em causa, em conformidade com o artigo 8.º do Regulamento (UE) n.º 536/2014.

6. Na situação descrita no n.º 1, alínea c), se necessário, o novo Estado-Membro relator deve notificar o Estado-Membro relator original. O Estado-Membro relator original deve lançar e aplicar o procedimento de seleção para determinar o Estado-Membro responsável pela avaliação da segurança em conformidade com o n.º 2, sem demora injustificada, após a autorização do ensaio clínico no segundo Estado-Membro.

7. Sempre que um ensaio clínico envolva a utilização de vários medicamentos experimentais com novas substâncias ativas diferentes para efeitos de cooperação em matéria de segurança, o Estado-Membro relator deve assegurar a designação de um Estado-Membro responsável pela avaliação da segurança para cada nova substância ativa para efeitos de cooperação em matéria de segurança nesse ensaio clínico.

8. A substância ativa deve ser atribuída ao Estado-Membro responsável pela avaliação da segurança, e a identidade do Estado-Membro responsável pela avaliação da segurança deve ser registada pelo Estado-Membro relator o mais tardar 12 dias após a notificação, no segundo Estado-Membro, da autorização de um ensaio clínico que envolva uma nova substância ativa para efeitos de cooperação em matéria de segurança.

Artigo 4.º

Alteração do Estado-Membro responsável pela avaliação da segurança

1. Se o Estado-Membro responsável pela avaliação da segurança de uma substância ativa deixar de ser um Estado-Membro em causa no que diz respeito a qualquer ensaio clínico que envolva a utilização dessa substância ativa, ou se um Estado-Membro responsável pela avaliação da segurança tiver uma carga de trabalho desproporcionada em comparação com outros Estados-Membros, esse Estado-Membro pode dar início ao procedimento de seleção de um novo Estado-Membro responsável pela avaliação da segurança nos termos do artigo 3.º, n.º 2. Esse procedimento deve, se possível, ser lançado após a apresentação, pelo Estado-Membro responsável pela avaliação da segurança, do relatório de avaliação final do relatório anual de segurança.

O Estado-Membro responsável pela avaliação da segurança que dá início ao procedimento a que se refere o primeiro parágrafo deve desempenhar as tarefas atribuídas ao Estado-Membro relator previstas no artigo 3.º, n.º 2.

2. Qualquer Estado-Membro pode, a qualquer momento, assumir a função de Estado-Membro responsável pela avaliação da segurança, desde que o Estado-Membro inicialmente responsável pela avaliação da segurança dê o seu acordo.

3. Quando for designado um novo Estado-Membro responsável pela avaliação da segurança nos termos dos n.ºs 1 ou 2, o Estado-Membro inicialmente responsável pela avaliação da segurança deve registar, sem demora injustificada, a sua identidade nos sistemas de informação referidos no artigo 11.º para cada ensaio clínico pertinente.

4. Nas situações referidas nos n.ºs 1 e 2, o Estado-Membro inicialmente responsável pela avaliação da segurança deve continuar a desempenhar as suas tarefas até que todos os relatórios finais de avaliação da segurança e registos, incluindo o relatório de avaliação do último relatório anual de segurança, tenham sido apresentados e o novo Estado-Membro responsável pela avaliação da segurança tenha sido registado nos sistemas de informação referidos no artigo 11.º, em conformidade com o n.º 3.

5. Em derrogação do n.º 4, o Estado-Membro inicialmente responsável pela avaliação da segurança deve poder demitir-se imediatamente sem concluir as avaliações em curso e sem apresentar os correspondentes relatórios de avaliação e registos, desde que o novo Estado-Membro responsável pela avaliação da segurança dê o seu acordo.

Artigo 5.º

Função e tarefas do Estado-Membro responsável pela avaliação da segurança

1. O Estado-Membro responsável pela avaliação da segurança deve desempenhar as seguintes tarefas no que diz respeito à substância ativa atribuída contida em medicamentos experimentais que são utilizados em ensaios clínicos autorizados na União:

- a) Analisar e avaliar as informações sobre todas as suspeitas de reações adversas graves inesperadas notificadas na base de dados EudraVigilance, em conformidade com o artigo 42.º do Regulamento (UE) n.º 536/2014, independentemente de terem ocorrido em Estados-Membros ou em países terceiros, bem como as informações contidas nos relatórios anuais de segurança, em conformidade com os artigos 6.º e 7.º, segundo uma abordagem em função dos riscos;
- b) Identificar os problemas de segurança relacionados com a substância ativa e o medicamento experimental, com base nas avaliações referidas na alínea a);
- c) Apoiar, a pedido do Estado-Membro relator, a avaliação de aspetos relacionados com as informações de segurança de referência constantes do pedido inicial referido nos artigos 5.º e 11.º do Regulamento (UE) n.º 536/2014 ou de um pedido de alteração substancial referido no artigo 16.º do mesmo regulamento;
- d) Solicitar aos promotores informações adicionais ou em falta necessárias para as avaliações ou para a cooperação no âmbito da avaliação da segurança;
- e) Apresentar relatórios de avaliação e outros registos relacionados com a avaliação da segurança em conformidade com os artigos 6.º, 7.º e 11.º, a fim de assegurar que todos os Estados-Membros relatores e Estados-Membros em causa recebem informações adequadas sobre ensaios clínicos com a mesma substância ativa;
- f) Preparar e apresentar recomendações aos Estados-Membros relatores e aos Estados-Membros em causa relacionadas com a segurança da substância ativa, de modo a que possam ser tomadas, se necessário, medidas corretivas e outras medidas de supervisão da segurança relacionadas com a substância ativa, em conformidade com o artigo 8.º;
- g) Prestar assistência em qualquer outra questão de segurança relacionada com a substância ativa específica, a pedido dos Estados-Membros relatores ou dos Estados-Membros em causa.

2. O Estado-Membro responsável pela avaliação da segurança deve desempenhar as suas tarefas até três meses após a conclusão do último ensaio clínico com a substância ativa em todos os Estados-Membros em causa. Deve apresentar, sem demora injustificada, o relatório de avaliação final do último relatório anual de segurança relativo à substância ativa.

3. Os comités de ética responsáveis devem participar nas avaliações de segurança realizadas pelo Estado-Membro responsável pela avaliação da segurança sempre que essa participação esteja prevista na legislação nacional do Estado-Membro responsável pela avaliação da segurança.

Artigo 6.º

Rastreio e avaliação de suspeitas de reações adversas graves inesperadas

1. A análise da base de dados EudraVigilance referida no artigo 5.º, n.º 1, alínea a), deve realizar-se pelo menos uma vez de 15 em 15 dias de calendário.

2. Para os medicamentos experimentais com autorização de introdução no mercado na União, o Estado-Membro responsável pela avaliação da segurança pode decidir reduzir a frequência de rastreio referida no n.º 1 para, pelo menos, uma vez em cada 30 dias de calendário.

3. Se o estado dos conhecimentos sobre o perfil de segurança da substância ativa ou o grau de desvio na utilização da substância ativa em relação à prática clínica normal o exigirem, o Estado-Membro responsável pela avaliação da segurança deve aplicar uma frequência de rastreio superior à prevista nos n.ºs 1 e 2. O Estado-Membro responsável pela avaliação da segurança regista o resultado e a data do rastreio nos sistemas de informação referidos no artigo 11.º.

4. Caso surjam problemas relativos à segurança da substância ativa na sequência do rastreio de suspeitas de reações adversas graves inesperadas notificadas, o Estado-Membro responsável pela avaliação da segurança deve:

- a) Avaliar as informações sobre as suspeitas de reações adversas graves inesperadas e apresentar uma avaliação inicial o mais rapidamente possível e, o mais tardar, 15 dias após o rastreio;
- b) Atualizar a avaliação inicial o mais rapidamente possível após a disponibilização de informações adicionais por parte do promotor, em conformidade com o artigo 42.º, n.º 2, do Regulamento (UE) n.º 536/2014 ou com o artigo 5.º, n.º 1, alínea d), do presente regulamento;
- c) Notificar sem demora injustificada os problemas de segurança identificados relacionados com um medicamento experimental a todos os Estados-Membros relatores e Estados-Membros em causa no que diz respeito a ensaios clínicos que envolvam a substância ativa em questão.

A apresentação e partilha da avaliação referidas nas alíneas a) e b) e a notificação referida na alínea c) devem ser efetuadas através dos sistemas de informação referidos no artigo 11.º.

5. O Estado-Membro responsável pela avaliação da segurança deve aumentar e encurtar os prazos da avaliação referida no n.º 4 se o risco para a segurança dos participantes num ensaio clínico o exigir.

6. Se forem solicitadas informações adicionais nos termos do artigo 5.º, n.º 1, alínea d), no contexto da avaliação de suspeitas de reações adversas graves inesperadas, e o promotor não acusar a receção do pedido de informações até i) ao prazo fixado pelo Estado-Membro responsável pela avaliação da segurança ou ii) 7 dias após o envio do pedido, consoante a data que for posterior, o Estado-Membro responsável pela avaliação da segurança deve notificar todos os Estados-Membros relatores e os Estados-Membros em causa no que diz respeito a um ensaio clínico que utilize a substância ativa no sentido de considerarem a adoção de medidas corretivas, em conformidade com o artigo 77.º do Regulamento (UE) n.º 536/2014.

7. Sempre que o considere necessário, o Estado-Membro responsável pela avaliação da segurança deve, com base na(s) sua(s) avaliação(ões), apresentar recomendações gerais relacionadas com a segurança da substância ativa aos Estados-Membros relatores e aos Estados-Membros em causa, permitindo-lhes tomar medidas corretivas e outras medidas de fiscalização da segurança relacionadas com a substância ativa.

Artigo 7.º

Avaliação dos relatórios anuais de segurança

1. Ao avaliar os relatórios anuais de segurança, o Estado-Membro responsável pela avaliação da segurança deve:
 - a) Avaliar as informações constantes de todos os relatórios anuais de segurança relativos à utilização da substância ativa em ensaios clínicos autorizados na União, independentemente da forma farmacêutica e da dosagem ou indicação investigadas e independentemente de a substância ativa ser utilizada em vários ensaios clínicos geridos por diferentes promotores;
 - b) Solicitar aos promotores informações adicionais nos termos do artigo 5.º, n.º 1, alínea d), e avaliar as suas respostas. Se o promotor não disponibilizar as informações no prazo fixado no pedido, o Estado-Membro responsável pela avaliação da segurança deve informar os Estados-Membros relatores pertinentes e os Estados-Membros em causa para que considerem a possibilidade de tomar medidas corretivas em conformidade com o artigo 77.º do Regulamento (UE) n.º 536/2014;
 - c) Apresentar o relatório de avaliação final através dos sistemas de informação referidos no artigo 11.º no prazo de 42 dias após a apresentação do último relatório anual de segurança ou no prazo máximo de 84 dias a contar da apresentação do último relatório anual de segurança, se forem solicitadas informações adicionais nos termos da alínea b);
 - d) Sempre que necessário, dar resposta aos problemas de segurança identificados durante a avaliação, formular recomendações de medidas corretivas e outras medidas de supervisão da segurança relacionadas com a substância ativa e comunicá-las aos Estados-Membros relatores e aos Estados-Membros em causa.

2. O Estado-Membro responsável pela avaliação da segurança pode aumentar e encurtar os prazos da avaliação referida no n.º 1 se o risco para a segurança dos participantes num ensaio clínico o exigir. Nessa avaliação, o Estado-Membro responsável pela avaliação da segurança deve ter em conta o estatuto de autorização de introdução no mercado do medicamento experimental ou da substância ativa, o estado dos conhecimentos sobre o perfil de segurança da substância ativa e o grau de desvio na utilização da substância ativa em relação à prática clínica normal.

3. Em derrogação do n.º 1, quando o promotor apresentar um único relatório anual de segurança específico relativo a um único ensaio clínico que envolva vários medicamentos experimentais, nos termos do artigo 43.º, n.º 2, do Regulamento (CE) n.º 536/2014, esse relatório anual de segurança deve ser avaliado pelo Estado-Membro relator desse ensaio clínico específico. A pedido do Estado-Membro relator, os Estados-Membros responsáveis pela avaliação da segurança das substâncias ativas incluídas nesses medicamentos experimentais devem apoiar o Estado-Membro relator nessa avaliação. O Estado-Membro relator deve apresentar um relatório de avaliação final através dos sistemas de informação referidos no artigo 11.º e, se necessário, notificar os Estados-Membros em causa e todos os Estados-Membros responsáveis pela avaliação no que diz respeito a problemas de segurança da(s) substância(s) ativa(s) incluída(s) nos medicamentos experimentais em causa.

Artigo 8.º

Recomendações sobre medidas corretivas e outras medidas de supervisão da segurança relacionadas com a substância ativa

1. Se o Estado-Membro responsável pela avaliação da segurança identificar problemas de segurança relacionados com a substância ativa provenientes de outras fontes que não o rastreio e a avaliação referidos nos artigos 6.º e 7.º, pode apresentar recomendações de medidas corretivas e outras medidas de redução dos riscos para efeitos de supervisão da segurança aos Estados-Membros relatores e aos Estados-Membros em causa.

2. Na sequência de uma recomendação nos termos do artigo 6.º, n.º 7, do artigo 7.º, n.º 1, alínea d), ou do n.º 1 do presente artigo, os Estados-Membros relatores dos ensaios clínicos em que a substância ativa é utilizada devem coordenar com os Estados-Membros em causa as medidas a tomar relativamente a esses ensaios clínicos.

3. Os Estados-Membros em causa podem, a qualquer momento, tomar medidas corretivas e outras medidas de supervisão da segurança relacionadas com a substância ativa no seu território, em conformidade com o artigo 77.º do Regulamento (UE) n.º 536/2014.

Artigo 9.º

Função dos Estados-Membros em causa e dos Estados-Membros relatores na avaliação coordenada da segurança

1. Os Estados-Membros relatores e os Estados-Membros em causa devem:

- a) Apoiar o Estado-Membro responsável pela avaliação da segurança na avaliação coordenada da segurança e ter a possibilidade de comentar e fazer perguntas sobre as avaliações;
- b) Ter em devida conta os problemas de segurança relacionados com um medicamento experimental e as recomendações do Estado-Membro responsável pela avaliação da segurança, referidas no artigo 8.º, n.º 2, no contexto de (um) ensaio(s) clínico(s) autorizado(s) no seu território;
- c) Comunicar ao Estado-Membro responsável pela avaliação da segurança quaisquer problemas de segurança pertinentes relacionados com a substância ativa.

2. O(s) Estado(s)-Membro(s) relator(es):

- a) Deve(m) informar os Estados-Membros responsáveis pela avaliação da segurança existentes sobre a autorização de um novo ensaio clínico que envolva a mesma substância ativa;
- b) Deve(m) verificar se já foi designado um Estado-Membro responsável pela avaliação da segurança de qualquer substância ativa utilizada num ensaio clínico e, se tal não for o caso, lançar e conduzir um processo de seleção nos termos do artigo 3.º, n.º 2. A fim de assegurar em permanência a continuidade da avaliação da segurança, o Estado-Membro relator deve desempenhar as tarefas do Estado-Membro responsável pela avaliação da segurança durante o processo de seleção.

- c) Pode(m) solicitar o apoio do Estado-Membro responsável pela avaliação da segurança para a avaliação das alterações às informações de segurança de referência sempre que o Estado-Membro responsável pela avaliação da segurança não seja um Estado-Membro em causa no que diz respeito ao ensaio clínico, em conformidade com o artigo 5.º, n.º 1, alínea c).
3. Os Estados-Membros devem elaborar conjuntamente orientações de boas práticas que descrevam os procedimentos pormenorizados de cooperação em matéria de segurança, incluindo os respetivos prazos e o conteúdo dos relatórios de avaliação.
4. Os Estados-Membros podem coordenar e facilitar a vigilância e supervisão da segurança relacionadas com a substância ativa em todos os ensaios clínicos.

Artigo 10.º

Estado-Membro principal responsável pela avaliação da segurança

1. Sempre que a avaliação da segurança envolva a participação de vários Estados-Membros responsáveis pela avaliação da segurança, estes podem designar, por consenso, um Estado-Membro principal responsável pela avaliação da segurança.
2. O Estado-Membro principal responsável pela avaliação da segurança deve ser responsável pela coordenação das avaliações de segurança efetuadas pelos Estados-Membros responsáveis pela avaliação da segurança de uma substância ativa ou de uma classe farmacológica de substâncias ativas. A avaliação coordenada da segurança por parte de vários Estados-Membros responsáveis pela avaliação da segurança deve seguir os prazos normalizados de rastreio e avaliação estabelecidos nos artigos 6.º e 7.º.

CAPÍTULO III

DISPOSIÇÕES DIVERSAS

Artigo 11.º

Sistemas de informação para apoiar a cooperação na avaliação da segurança

1. A Agência, na sua função de gestora da base de dados EudraVigilance, do Sistema de Informação sobre Ensaios Clínicos e do Dicionário de Medicamentos da UE, deve disponibilizar os sistemas de informação para apoiar a cooperação na avaliação da segurança, abrangendo as funcionalidades definidas no n.º 3.
2. A Agência, a Comissão e os Estados-Membros devem avaliar regularmente os suportes disponíveis dos sistemas de informação, pelo menos anualmente, e as suas conclusões devem ser devidamente tidas em conta na manutenção e atualização dos sistemas de informação referidos no n.º 1.
3. As funcionalidades desenvolvidas devem:
- Possibilitar a listagem pesquisável de substâncias ativas contidas em medicamentos experimentais utilizados em ensaios clínicos que tenham sido autorizados nos Estados-Membros em causa ao abrigo do Regulamento (UE) n.º 536/2014;
 - Permitir o registo dos Estados-Membros responsáveis pela avaliação da segurança de uma determinada substância ativa contida em medicamentos experimentais, incluindo a conservação dos nomes dos anteriores Estados-Membros responsáveis pela avaliação da segurança, caso seja designado um novo Estado-Membro responsável pela avaliação da segurança para a mesma substância ativa;
 - Possibilitar a listagem pesquisável de diferentes substâncias ativas contidas em medicamentos experimentais utilizados em ensaios clínicos, incluindo a identidade dos Estados-Membros responsáveis pela avaliação da segurança das substâncias ativas de âmbito multinacional ou, no caso das substâncias ativas de âmbito nacional, dos Estados-Membros relatores;
 - Permitir o registo e o armazenamento rastreáveis das avaliações das informações apresentadas nas notificações de suspeitas de reações adversas graves inesperadas e nos relatórios anuais de segurança;

- e) Permitir que todos os Estados-Membros tenham acesso aos relatórios anuais de segurança, às notificações de suspeitas de reações adversas graves inesperadas e às avaliações referidas na alínea d);
 - f) Permitir a comunicação entre os Estados-Membros e entre estes e os promotores;
 - g) Disponibilizar informações sobre o atraso de um relatório anual de segurança;
 - h) Possibilitar o rastreio de suspeitas de reações adversas graves inesperadas, incluindo a apresentação de notificações predefinidas;
 - i) Apoiar a cooperação entre os Estados-Membros na avaliação das alterações às informações de segurança de referência, quando necessário.
4. A documentação do ensaio clínico pertinente para a avaliação da segurança deve ser disponibilizada aos Estados-Membros responsáveis pela avaliação da segurança, independentemente de serem Estados-Membros em causa no que diz respeito a esse ensaio clínico.
5. A Agência, juntamente com os Estados-Membros e a Comissão, deve desenvolver os sistemas de informação para apoiar o processo de seleção e de nova seleção do Estado-Membro responsável pela avaliação da segurança, a que se referem os artigos 3.º e 4.º, até ao termo do período de transição previsto no artigo 98.º do Regulamento (UE) n.º 536/2014.
6. Os ensaios clínicos com a mesma substância ativa devem ser identificados nos sistemas de informação referidos no n.º 1, com base no código de substâncias ativas da UE referido no artigo 81.º, n.º 3, do Regulamento (UE) n.º 536/2014.

Artigo 12.º

Função do Grupo Consultivo e de Coordenação dos Ensaio Clínicos na avaliação coordenada da segurança

1. Os pontos de contacto nacionais designados em conformidade com o artigo 83.º do Regulamento (UE) n.º 536/2014 devem comunicar, no âmbito do Grupo Consultivo e de Coordenação dos Ensaio Clínicos, quaisquer problemas relacionados com o funcionamento das avaliações coordenadas da segurança que recebam dos respetivos Estados-Membros que os designaram, dos Estados-Membros responsáveis pela avaliação da segurança ou do público.
2. O Grupo Consultivo e de Coordenação dos Ensaio Clínicos deve investigar e dar atempadamente resposta aos problemas relacionados com o funcionamento da avaliação coordenada da segurança.

Artigo 13.º

Controlos efetuados pela União

A Comissão pode proceder a controlos efetuados pela União em conformidade com o artigo 79.º, n.º 1, alínea a), do Regulamento (UE) n.º 536/2014, a fim de verificar se um Estado-Membro supervisiona corretamente o cumprimento das regras estabelecidas para a avaliação coordenada da segurança previstas no artigo 44.º, n.º 2, do Regulamento (UE) n.º 536/2014 e no presente regulamento.

CAPÍTULO IV

DISPOSIÇÕES FINAIS

Artigo 14.º

Taxas

Os Estados-Membros podem cobrar uma taxa quando realizam atividades de avaliação da segurança como Estado-Membro responsável pela avaliação da segurança e fixar taxas reduzidas para ensaios clínicos não comerciais, em conformidade com o artigo 86.º do Regulamento (UE) n.º 536/2014.

*Artigo 15.º***Entrada em vigor**

O presente regulamento entra em vigor no vigésimo dia seguinte ao da sua publicação no *Jornal Oficial da União Europeia*.

O presente regulamento é aplicável a partir de 31 de janeiro de 2022.

O presente regulamento é obrigatório em todos os seus elementos e diretamente aplicável em todos os Estados-Membros.

Feito em Bruxelas, em 7 de janeiro de 2022.

Pela Comissão
A Presidente
Ursula VON DER LEYEN
