IZVEDBENA UREDBA KOMISIJE (EU) 2022/20

z dne 7. januarja 2022

o pravilih za uporabo Uredbe (EU) št. 536/2014 Evropskega parlamenta in Sveta glede določitve pravil in postopkov za sodelovanje držav članic pri oceni varnosti kliničnih preskušanj

(Besedilo velja za EGP)

EVROPSKA KOMISIJA JE –

ob upoštevanju Pogodbe o delovanju Evropske unije,

ob upoštevanju Uredbe (EU) št. 536/2014 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 16. aprila 2014 o kliničnem preskušanju zdravil za uporabo v humani medicini in razveljavitvi Direktive 2001/20/ES ([1]) ter zlasti člena 44(2) Uredbe,

ob upoštevanju naslednjega:

(1) Uredba (EU) št. 536/2014 določa pravni okvir za izvajanje kliničnih preskušanj zdravil za uporabo v humani medicini v Uniji, pri čemer je njen namen zagotoviti zaščito pravic subjektov (v nadaljnjem besedilu: udeležencev), njihovo varnost in dobrobit ter zanesljivost in ponovljivost pridobljenih podatkov. Ker je zlasti splošna odgovornost za zagotavljanje varnosti udeležencev na strani sponzorja kliničnega preskušanja, je okrepljena z dodatnim nadzorom, ki ga izvajajo države članice, med drugim v okviru sodelovanja pri oceni varnosti zdravil v preskušanju.

(2) Člena 42 in 43 Uredbe (EU) št. 536/2014 določata, da mora sponzor kliničnega preskušanja sporočiti sum na nepričakovane resne neželene učinke zdravil v preskušanju, uporabljenih v kliničnem preskušanju, ter predložiti letna varnostna poročila Evropski agenciji za zdravila (v nadaljnjem besedilu: Agencija) prek podatkovne zbirke iz člena 40(1) navedene uredbe. Informacije, ki se sporočijo na podlagi navedenih določb, mora Agencija posredovati zadevnim državam članicam, ki morajo sodelovati pri njihovi oceni, v katero vključijo pristojni odbor za etiko, kjer je to ustrezno, v skladu s členom 44 Uredbe (EU) št. 536/2014.

(3) Z vzpostavitvijo okvira z določitvijo pravil za sodelovanje med državami članicami pri oceni informacij in poročil, predloženih na podlagi členov 42 in 43 Uredbe (EU) št. 536/2014, se krepi usklajevanje varnosti ter povečuje temeljit nadzor varnosti v Uniji. To bi moralo okrepiti varnost udeležencev v kliničnih preskušanjih in prispevati k večji ponovljivosti podatkov glede varnostnega profila zdravil v preskušanju in njihovih ustreznih zdravilnih učinkovin.

(4) Nadzor varnosti zdravilnih učinkovin, uporabljenih kot zdravila v preskušanju v kliničnih preskušanjih, odobrenih v samo eni državi članici (enonacionalne zdravilne učinkovine), zdravilnih učinkovin v zdravilih v preskušanju, uporabljenih kot primerjalna zdravila, vključno s placebom, ter zdravilnih učinkovin, uporabljenih v pomožnih zdravilih, ne spada na področje uporabe te uredbe.

(5) Za zagotovitev učinkovitega in uspešnega sodelovanja med državami članicami pri oceni informacij in poročil, predloženih na podlagi členov 42 in 43 Uredbe (EU) št. 536/2014, bi bilo treba za vsako zdravilno učinkovino, uporabljeno v zdravilih v preskušanju, določiti državo članico, ki oceni te informacije in poročila (v nadaljnjem besedilu: država članica ocenjevalka varnosti), in sicer na podlagi pravične porazdelitve delovne obremenitve med državami članicami ter obstoječega strokovnega znanja v zvezi z zadevno zdravilno učinkovino.

(6) Ob upoštevanju velikega števila zdravilnih učinkovin, ki se v razvojnem življenjskem ciklu opustijo, in dejstva, da bo v Uniji le del zdravilnih učinkovin raziskan kot večnacionalne zdravilne učinkovine, bi morala informacije v zvezi z varnostjo enonacionalne zdravilne učinkovine ocenjevati država članica poročevalka. Te ocene države članice poročevalke bi morale biti evidentirane tako, da se zagotavlja preglednost in omogoča kontinuiteta, če prvotno

([1]) UL L 158, 27.5.2014, str. 1.

enonacionalna zdravilna učinkovina postane večnacionalna, na primer z razširitvijo kliničnega preskušanja na drugo državo članico ali kadar druga država članica odobri klinično preskušanje, ki vključuje isto zdravilno učinkovino. Ko enonacionalna zdravilna učinkovina postane večnacionalna, bi se morala zanjo uporabljati usklajena ocena varnosti.

(7) Izbiro prve države članice ocenjevalke varnosti zdravilne učinkovine za sodelovanje na področju varnosti opravi država članica poročevalka iz člena 5 Uredbe (EU) št. 536/2014 iz prvega kliničnega preskušanja v Uniji, v katerem se uporablja ta zdravilna učinkovina. Država članica poročevalka bi morala izbrati državo članico ocenjevalko varnosti, kadar interes, da bi postala država članica ocenjevalka varnosti zdravilne učinkovine, izrazi več kot ena država članica ali kadar takega interesa ne izrazi nobena država članica.

(8) Naloge, povezane z oceno varnosti, bi morale biti sorazmerno porazdeljene med države članice. Delovna obremenitev, povezana z nadzorom varnosti zdravilne učinkovine, je lahko med drugim odvisna od obstoječega znanja o varnosti zdravilne učinkovine ter prilagoditev pogostosti pregledov in obsega ocen glede na tveganje.

(9) Za ohranitev sorazmerne časovne porazdelitve dela med državami članicami bi moralo biti mogoče, da se na zahtevo prvotne države članice ocenjevalke varnosti vloga države članice ocenjevalke varnosti prenese, kadar prvotna država članica ocenjevalka varnosti ni več zadevna država članica v nobenem kliničnem preskušanju, ki vključuje uporabo zadevne zdravilne učinkovine, ali kadar delovna obremenitev v zvezi z vlogo države članice ocenjevalke varnosti postane nesorazmerno velika v primerjavi z delovno obremenitvijo drugih držav članic. Treba pa je zagotoviti kontinuiteto ocene varnosti v celotnem postopku ponovne izbire države članice ocenjevalke varnosti.

(10) Država članica ocenjevalka varnosti bi morala oceniti informacije, predložene kot informacije o sumu na nepričakovane resne neželene učinke, in informacije iz letnih varnostnih poročil iz členov 42 in 43 Uredbe (EU) št. 536/2014. Kadar se na podlagi teh ocen pojavijo varnostni pomisleki, bi morala država članica ocenjevalka varnosti pripraviti splošna priporočila glede varnosti zdravilne učinkovine za države članice poročevalke in zadevne države članice v kliničnih preskušanjih, ki vključujejo zdravila v preskušanju, ki vsebujejo to zdravilno učinkovino. To ustreznim državam članicam poročevalkam in zadevnim državam članicam omogoča, da sprejmejo primerne in sorazmerne korektivne in druge ukrepe za nadzor varnosti v zvezi z zdravilno učinkovino, kadar je to potrebno.

(11) Poleg tega lahko države članice poročevalke razmislijo o vključitvi države članice ocenjevalke varnosti v oceno vlog za bistvene spremembe referenčnih informacij o varnosti, predloženih v skladu s členom 16 Uredbe (EU) št. 536/2014. Bistvene spremembe referenčnih informacij o varnosti lahko vplivajo na določitev pričakovanosti resnih neželenih učinkov in posledično na poročanje o sumih na nepričakovane resne neželene učinke. Za določitev pričakovanosti resnih neželenih učinkov v zvezi z zdravilom v preskušanju je zato primerno določiti usklajen pristop k oceni varnosti, ki temelji na skupnem referenčnem dokumentu. Država članica poročevalka in zadevne države članice bodo še naprej odgovorne za oceno morebitnih bistvenih sprememb referenčnih informacij o varnosti.

(12) Za nadaljnjo krepitev nadzora in usklajevanja ter za preprečitev, da bi različne države članice ocenjevalke varnosti ocenjevale različna zdravila v preskušanju, ki uporabljajo isto zdravilno učinkovino, bi morala, kadar je to mogoče, ena sama država članica ocenjevalka varnosti oceniti varnost vseh zdravil v preskušanju, ki vsebujejo isto zdravilno učinkovino, ne glede na farmacevtsko obliko in odmerek ali indikacijo, ki se raziskujeta, in ne glede na to, ali se uporabljajo v več kliničnih preskušanjih, ki jih upravlja isti sponzor ali različni sponzorji. S takim usklajenim

pristopom k oceni varnosti, ki temelji na zdravilni učinkovini in ne na zdravilu v preskušanju, se prepreči podvajanje prizadevanj, hkrati pa se državam članicam ocenjevalkam varnosti zagotovi zadosten kontekst za ocene varnosti. Tak pristop je tudi skladen z ustrezno smernico o posodobljenem poročilu o varnosti razvoja Mednarodnega sveta za usklajevanje tehničnih zahtev za registracijo zdravil za uporabo v humani medicini (ICH E2F), ki priporoča enotno posodobljeno poročilo o varnosti za zdravilno učinkovino, da se spodbudi celovita analiza.

(13) Glede pogostosti pregledov informacij o varnosti, obsega ocene ter rokov za ocenjevanje in poročanje bi bil potreben na tveganju temelječ pristop. Prilagoditve tveganju bi morale temeljiti na poznavanju varnostnega profila zdravilne učinkovine. Zdravilne učinkovine z dovoljenjem za promet v Uniji bi se na primer lahko pregledovale manj pogosto kot neodobrene zdravilne učinkovine.

(14) Ustrezni informacijski sistemi, ki jih upravlja Agencija, vključno z informacijskim sistemom kliničnih preskušanj, podatkovno zbirko EudraVigilance in seznamom zdravil EU, bi morali podpreti sodelovanje držav članic pri oceni varnosti zdravilnih učinkovin, ki se uporabljajo kot zdravila v preskušanju v kliničnih preskušanjih. To bi omogočilo vključitev informacij o ocenah varnosti kliničnih preskušanj ter sodelovanje pri teh ocenah, s čimer se bo pomembno prispevalo k večjemu razumevanju varnosti zdravil, za katera se načrtuje vstop na trg Unije ali ki so na njem že na voljo.

(15) Komisija bi morala biti zmožna preverjati, ali države članice pravilno nadzorujejo skladnost s pravili za usklajeno oceno varnosti informacij, predloženih v poročilih o sumih na nepričakovane resne neželene učinke in letnih varnostnih poročilih.

(16) Ukrepi iz te uredbe so v skladu z mnenjem Stalnega odbora za zdravila za uporabo v humani medicini, ustanovljenega z Direktivo Sveta 2001/83/ES Evropskega parlamenta in Sveta ([2]).

(17) Ta uredba bi se morala začeti uporabljati sočasno z Uredbo (EU) št. 536/2014 –

SPREJELA NASLEDNJO UREDBO:

POGLAVJE I

SPLOŠNE DOLOČBE

Člen 1

Predmet urejanja in področje uporabe

1. Ta uredba določa pravila za sodelovanje držav članic pri:

(a) izbiri držav članic ocenjevalk varnosti v skladu s členom 3;

(b) oceni informacij, predloženih o sumih na nepričakovane resne neželene učinke, ter informacij iz letnih varnostnih poročil v skladu s členoma 6 in 7;

(c) oblikovanju priporočil za države članice poročevalke iz člena 5 Uredbe (EU) št. 536/2014 ter zadevne države članice, katerih cilj je obravnavati varnostne pomisleke, ki izhajajo iz ocen iz točke (b), ter ki vsebujejo predloge za korektivne in druge ukrepe za nadzor varnosti v zvezi z zdravilno učinkovino;

([2]) Direktiva 2001/83/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne 6. novembra 2001 o zakoniku Skupnosti o zdravilih za uporabo v humani medicini (UL L 311, 28.11.2001, str. 67).

(d) vključitvi držav članic ocenjevalk varnosti v oceno bistvenih sprememb referenčnih informacij o varnosti v skladu s členom 5(1), točka (c), in členom 9(2), točka (c);

(e) usklajevanju med državami članicami poročevalkami in zadevnimi državami članicami pri izvajanju priporočenih korektivnih ukrepov in ukrepov za blažitev tveganj v skladu s členom 8;

(f) sodelovanju med državami članicami ocenjevalkami varnosti, državami članicam poročevalkami in zadevnimi državami članicami v kliničnih preskušanjih, ki uporabljajo isto zdravilno učinkovino, v skladu s členi 5, 8 in 9.

2. Ta uredba se uporablja za vse zdravilne učinkovine, ki se uporabljajo v zdravilih v preskušanju v kliničnih preskušanjih, odobrenih v vsaj dveh državah članicah, v skladu s členom 8 Uredbe (EU) št. 536/2014, in sicer ne glede na to, ali je bilo zadevno klinično preskušanje odobreno na podlagi navedene uredbe ali prvotno na podlagi Direktive 2001/20/ES ([3]) ter nato na podlagi Uredbe (EU) št. 536/2014.

3. Ta uredba se ne uporablja za enonacionalne zdravilne učinkovine, za zdravilne učinkovine v zdravilih v preskušanju, uporabljenih kot primerjalna zdravila, vključno s placebom, ali za zdravilne učinkovine, uporabljene v pomožnih zdravilih.

Člen 2

Opredelitev pojmov

1. Za namene te uredbe se uporabljajo opredelitve pojmov „zdravilo“, „zdravilna učinkovina“ in „neželeni učinek“ iz člena 1, točka (2), (3a) oziroma (11), Direktive 2001/83/ES.

2. V tej uredbi se uporabljajo tudi naslednje opredelitve pojmov:

(a) „večnacionalno klinično preskušanje“ pomeni klinično preskušanje, za katerega je sponzor predložil dosje vloge prek portala EU več kot eni državi članici;

(b) „referenčne informacije o varnosti“ pomenijo informacije o varnosti iz zadnje odobrene različice dosjeja kliničnega preskušanja, na podlagi katerih sponzor določi pričakovanost neželenega učinka;

(c) „država članica ocenjevalka varnosti“ pomeni državo članico, ki ocenjuje informacije, predložene kot informacije o sumu na nepričakovane resne neželene učinke v skladu s členom 42 Uredbe (EU) št. 536/2014, in informacije iz letnih varnostnih poročil, predloženih v skladu s členom 43 navedene uredbe, za klinična preskušanja, ki vključujejo zdravila v preskušanju, ki vsebujejo isto zdravilno učinkovino, ne glede na farmacevtsko obliko in odmerek ali indikacijo, ki se raziskujeta, in ne glede na to, ali se uporabljajo v enem ali več kličnih preskušanjih, ki jih upravlja isti sponzor ali različni sponzorji;

(d) „vodilna država članica ocenjevalka varnosti“ pomeni državo članico ocenjevalko varnosti, ki usklajuje ocene varnosti za različne zdravilne učinkovine v enem kliničnem preskušanju ali za več kliničnih preskušanj, ki jih izvaja več držav članic ocenjevalk varnosti;

(e) „nova zdravilna učinkovina za sodelovanje na področju varnosti“ pomeni zdravilno učinkovino, ki se prej ni uporabljala v zdravilu v preskušanju v katerem koli kliničnem preskušanju, odobrenem v Uniji na podlagi Uredbe (EU) št. 536/2014 in zato nima dodeljene države članice ocenjevalke varnosti;

(f) „varnostni pomislek v zvezi z zdravilom v preskušanju“ pomeni informacije o varnosti zdravila v preskušanju z možnim negativnim učinkom na razmerje med njegovimi koristmi in tveganji ali s posledicami za javno zdravje;

([3]) Direktiva 2001/20/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne 4. aprila 2001 o približevanju zakonov in drugih predpisov držav članic v zvezi z izvajanjem dobre klinične prakse pri kliničnem preskušanju zdravil za ljudi (UL L 121, 1.5.2001, str. 34).

(g) „enonacionalna zdravilna učinkovina“ pomeni zdravilno učinkovino, ki se uporablja v zdravilu v preskušanju v kliničnih preskušanjih, odobrenih v samo eni državi članici;

(h) „večnacionalna zdravilna učinkovina“ pomeni zdravilno učinkovino, ki se uporablja v zdravilu v preskušanju v kliničnih preskušanjih, odobrenih v več kot eni državi članici;

(i) „pregled sumov na nepričakovane resne neželene učinke“ pomeni sistematično ugotavljanje sumov na nepričakovane resne neželene učinke, za katere je potrebna ocena, na podlagi katere se sprejme sklep o potrebnem obveščanju držav članic poročevalk in zadevnih držav članic.

POGLAVJE II

USKLAJENA OCENA VARNOSTI

Člen 3

Izbira države članice ocenjevalke varnosti

1. Država članica ocenjevalka varnosti se izbere za vsako zdravilno učinkovino, ki se uporablja v kliničnih preskušanjih, odobrenih v Uniji v skladu z Uredbo (EU) št. 536/2014, v vsaki od naslednjih okoliščin:

(a) sponzor več kot eni državi članici v skladu s členom 5 ali 11 Uredbe (EU) št. 536/2014 predloži dosje vloge za odobritev kliničnega preskušanja z novo zdravilno učinkovino za sodelovanje na področju varnosti in vsaj dve državi članici to klinično preskušanje odobrita v skladu s členom 8 navedene uredbe;

(b) bistvena sprememba z dodajanjem nove zdravilne učinkovine za sodelovanje na področju varnosti v klinično preskušanje je odobrena v vsaj dveh zadevnih državah članicah v skladu s členom 19 oziroma 23 Uredbe (EU) št. 536/2014;

(c) enonacionalna zdravilna učinkovina postane večnacionalna zdravilna učinkovina.

2. V okoliščinah, opisanih v odstavku 1, točki (a) in (b), lahko katera koli država članica, ne glede na to, ali je prejela vlogo iz navedenih točk ali ne, prek informacijskih orodij, kot so opisana v členu 11, izrazi interes, da bi postala država članica ocenjevalka varnosti, in sicer v 7 dneh po odobritvi kliničnega preskušanja ali bistvene spremembe v drugi zadevni državi članici. Če interes izrazi več kot ena država članica, država članica poročevalka izbere državo članico ocenjevalko varnosti v 5 dneh od konca sedemdnevnega obdobja iz prvega stavka, pri čemer upošteva obstoječe strokovno znanje držav članic v zvezi z zadevno zdravilno učinkovino in pravično porazdelitev delovne obremenitve med državami članicami. Če interesa ne izrazi nobena država članica, država članica poročevalka v 12 dneh po odobritvi kliničnega preskušanja ali bistvene spremembe v drugi zadevni državi članici imenuje državo članico ocenjevalko varnosti izmed zadevnih držav članic, pri čemer upošteva pravično porazdelitev delovne obremenitve med njimi.

3. Kadar gre pri odobritvi kliničnega preskušanja ali bistvene spremembe z dodajanjem zdravilne učinkovine v klinično preskušanje za zdravilno učinkovino, za katero je že bila imenovana država članica ocenjevalka varnosti, se ta država članica ocenjevalka varnosti imenuje tudi za državo članico ocenjevalko varnosti za novo ali spremenjeno klinično preskušanje, ne glede na to, ali je vlogo predložil isti ali drug sponzor. To velja tudi, (i) kadar obstoječa država članica ocenjevalka varnosti ni zadevna država članica za zadevno klinično preskušanje, (ii) kadar obstoječa država članica ocenjevalka varnosti zavrne vlogo za klinično preskušanje in (iii) kadar obstoječa država članica ocenjevalka varnosti prejme vlogo, ki je omejena zgolj na vidike, zajete v delu I poročila o oceni iz člena 11 Uredbe (EU) št. 536/2014, pa tudi, (iv) kadar zadevno klinično preskušanje ne poteka več na njenem ozemlju.

4. Kadar se zdravilna učinkovina, ki se ne uporablja v nobenem kliničnem preskušanju, ki poteka v Uniji, vendar je v preteklosti imela državo članico ocenjevalko varnosti, ponovno uvede z odobritvijo novega kliničnega preskušanja ali bistvene spremembe kliničnega preskušanja, se ta država članica ocenjevalka varnosti imenuje za državo članico ocenjevalko varnosti za to zdravilno učinkovino v novem ali spremenjenem kliničnem preskušanju.

5. Država članica poročevalka kliničnega preskušanja na podlagi informacij, zagotovljenih v skladu s členom 11(3), točka (b), preveri, ali za katero koli zdravilno učinkovino, ki se uporablja v zdravilih v preskušanju v kliničnem preskušanju, že obstaja država članica ocenjevalka varnosti. Če je za to zdravilno učinkovino že bila izbrana država članica ocenjevalka varnosti, jo država članica poročevalka obvesti o tem kliničnem preskušanju takoj, ko je to klinično preskušanje v skladu s členom 8 Uredbe (EU) št. 536/2014 odobrila vsaj ena zadevna država članica.

6. V okoliščini, opisani v odstavku 1, točka (c), nova država članica poročevalka, kadar je to potrebno, obvesti prvotno državo članico poročevalko. Prvotna država članica poročevalka brez nepotrebnega odlašanja začne in uporabi postopek izbire za določitev države članice ocenjevalke varnosti v skladu z odstavkom 2, potem ko je bilo odobreno klinično preskušanje v drugi državi članici.

7. Kadar gre pri kliničnem preskušanju za uporabo več zdravil v preskušanju z različnimi novimi zdravilnimi učinkovinami za sodelovanje na področju varnosti, država članica poročevalka zagotovi, da se za vsako novo zdravilno učinkovino za sodelovanje na področju varnosti v tem kliničnem preskušanju imenuje država članica ocenjevalka varnosti.

8. Država članica poročevalka dodeli državo članico ocenjevalko varnosti zdravilni učinkovini in evidentira identiteto države članice ocenjevalke varnosti najpozneje 12 dni po uradnem obvestilu o odobritvi kliničnega preskušanja, ki vključuje novo zdravilno učinkovino za sodelovanje na področju varnosti, v drugi državi članici.

Člen 4

Zamenjava države članice ocenjevalke varnosti

1. Kadar država članica ocenjevalka varnosti zdravilne učinkovine ni več zadevna država članica v nobenem kliničnem preskušanju, ki vključuje uporabo te zdravilne učinkovine, ali kadar je država članica ocenjevalka varnosti v primerjavi z drugimi državami članicami nesorazmerno obremenjena, lahko ta država članica ocenjevalka varnosti sproži postopek za izbiro nove države članice ocenjevalke varnosti v skladu s členom 3(2). Ta postopek se po možnosti začne po tem, ko država članica ocenjevalka varnosti predloži končno poročilo o oceni letnega varnostnega poročila.

Država članica ocenjevalka varnosti, ki sproži postopek iz prvega pododstavka, izpolni naloge, dodeljene državi članici poročevalki, iz člena 3(2).

2. Katera koli država članica lahko kadar koli prostovoljno prevzame vlogo države članice ocenjevalke varnosti, če se s tem strinja prvotna država članica ocenjevalka varnosti.

3. Kadar je v skladu z odstavkom 1 ali 2 imenovana nova država članica ocenjevalka varnosti, prvotna država članica ocenjevalka varnosti brez nepotrebnega odlašanja za vsako zadevno klinično preskušanje evidentira njeno identiteto v informacijskih sistemih iz člena 11.

4. V okoliščinah iz odstavkov 1 in 2 prvotna država članica ocenjevalka varnosti nadaljuje z opravljanjem svojih nalog, dokler niso predložena vsa končna poročila in evidence v zvezi z oceno varnosti, vključno s poročilom o oceni zadnjega letnega varnostnega poročila, in dokler ni v informacijskih sistemih iz člena 11 v skladu z odstavkom 3 evidentirana nova država članica ocenjevalka varnosti.

5. Z odstopanjem od odstavka 4 lahko prvotna država članica ocenjevalka varnosti odstopi takoj, ne da bi končala ocene, ki se še izvajajo, in ne da bi predložila ustrezna poročila in evidence v zvezi z oceno, če se s tem strinja nova država članica ocenjevalka varnosti.

Člen 5

Vloga in naloge države članice ocenjevalke varnosti

1. Država članica ocenjevalka varnosti ima naslednje naloge glede dodeljene zdravilne učinkovine zdravil v preskušanju, ki se uporabljajo v kliničnih preskušanjih, odobrenih v Uniji:

(a) v skladu s členoma 6 in 7 ter na podlagi na tveganju temelječega pristopa pregleda in oceni informacije o vseh sumih na nepričakovane resne neželene učinke, sporočene v podatkovni zbirki EudraVigilance v skladu s členom 42 Uredbe (EU) št. 536/2014, in sicer ne glede na to, ali so se pojavili v državah članicah ali v tretjih državah, ter informacije iz letnih varnostnih poročil;

(b) ugotovi varnostne pomisleke v zvezi z zdravilno učinkovino in zdravilom v preskušanju na podlagi ocen iz točke (a);

(c) na zahtevo države članice poročevalke zagotovi podporo pri oceni vidikov v zvezi z referenčnimi informacijami o varnosti v prvotni vlogi iz členov 5 in 11 Uredbe (EU) št. 536/2014 ali v vlogi za bistveno spremembo iz člena 16 navedene uredbe;

(d) od sponzorjev zahteva manjkajoče ali dodatne informacije, ki so potrebne za ocene ali sodelovanje pri oceni varnosti;

(e) predloži poročila o oceni in druge evidence v zvezi z oceno varnosti v skladu s členi 6, 7 in 11, da zagotovi, da vse države članice poročevalke in zadevne države članice prejmejo ustrezne informacije o kliničnih preskušanjih, ki uporabljajo isto zdravilno učinkovino;

(f) pripravi in predloži priporočila državam članicam poročevalkam in zadevnim državam članicam v zvezi z varnostjo zdravilne učinkovine, da je po potrebi mogoče sprejeti korektivne in druge ukrepe za nadzor varnosti v zvezi z zdravilno učinkovino v skladu s členom 8;

(g) zagotovi pomoč pri katerem koli dodatnem varnostnem vprašanju v zvezi z določeno zdravilno učinkovino, kadar to zahtevajo države članice poročevalke ali zadevne države članice.

2. Država članica ocenjevalka varnosti opravlja svoje naloge do izteka treh mesecev po koncu zadnjega kliničnega preskušanja z zdravilno učinkovino v vseh zadevnih državah članicah. Brez nepotrebnega odlašanja predloži končno poročilo o oceni zadnjega letnega varnostnega poročila za zdravilno učinkovino.

3. Pristojni odbor za etiko je vključen v ocene varnosti, ki jih izvaja država članica ocenjevalka varnosti, kadar je taka vključitev določena v nacionalni zakonodaji države članice ocenjevalke varnosti.

Člen 6

Pregled in ocena sumov na nepričakovane resne neželene učinke

1. Pregled podatkovne zbirke EudraVigilance iz člena 5(1), točka (a), se izvede vsaj enkrat vsakih 15 koledarskih dni.

2. Za zdravila v preskušanju z dovoljenjem za promet v Uniji se lahko država članica ocenjevalka varnosti odloči zmanjšati pogostost pregledov iz odstavka 1 na vsaj enkrat vsakih 30 koledarskih dni.

3. Kadar je to potrebno glede na poznavanje varnostnega profila zdravilne učinkovine ali stopnjo odstopanja pri uporabi zdravilne učinkovine od običajne klinične prakse, država članica ocenjevalka varnosti uporabi pogostost pregledov, ki je večja od tiste, določene v odstavkih 1 in 2. Država članica ocenjevalka varnosti evidentira rezultat in datum pregleda v informacijskih sistemih iz člena 11.

4. Če se na podlagi pregledov sporočenih sumov na nepričakovane resne neželene učinke pojavijo pomisleki glede varnosti zdravilne učinkovine, država članica ocenjevalka varnosti:

(a) oceni informacije o sumih na nepričakovane resne neželene učinke in predloži začetno oceno, takoj ko je to mogoče, vendar najpozneje v 15 dneh po pregledu;

(b) posodobi začetno oceno, takoj ko je to mogoče, potem ko so na voljo dodatne informacije sponzorja v skladu s členom 42(2) Uredbe (EU) št. 536/2014 ali v skladu s členom 5(1), točka (d), te uredbe;

(c) brez nepotrebnega odlašanja pošlje uradno obvestilo o ugotovljenih varnostnih pomislekih v zvezi z zdravilom v preskušanju vsem državam članicam poročevalkam in zadevnim državam članicam v kliničnih preskušanjih, ki vključujejo zadevno zdravilno učinkovino.

Predložitev in izmenjava ocene iz točk (a) in (b) ter uradnega obvestila iz točke (c) se izvedeta prek informacijskih sistemov iz člena 11.

5. Država članica ocenjevalka varnosti poveča obseg in skrajša roke za oceno iz odstavka 4, če je to potrebno zaradi tveganja za varnost udeležencev v kliničnem preskušanju.

6. Če se na podlagi člena 5(1), točka (d), v okviru ocene sumov na nepričakovane resne neželene učinke zahtevajo dodatne informacije in sponzor ne potrdi prejema zahteve za informacije (i) do roka, ki ga določi država članica ocenjevalka varnosti, ali (ii) v 7 dneh po poslani zahtevi, pri čemer se upošteva poznejša okoliščina, država članica ocenjevalka varnosti uradno obvesti vse države članice poročevalke in zadevne države članice v kliničnem preskušanju, v katerem se uporablja zdravilna učinkovina, naj razmislijo o sprejetju korektivnih ukrepov v skladu s členom 77 Uredbe (EU) št. 536/2014.

7. Kadar država članica ocenjevalka varnosti na podlagi svojih ocen to šteje za potrebno, predloži splošna priporočila v zvezi z varnostjo zdravilne učinkovine državam članicam poročevalkam in zadevnim državam članicam, s čimer jim omogoči, da sprejmejo korektivne in druge ukrepe za nadzor varnosti v zvezi z zdravilno učinkovino.

Člen 7

Ocena letnih varnostnih poročil

1. Pri ocenjevanju letnih varnostnih poročil država članica ocenjevalka varnosti:

(a) oceni informacije iz vseh letnih varnostnih poročil v zvezi z uporabo zdravilne učinkovine v kliničnih preskušanjih, odobrenih v Uniji, in sicer ne glede na farmacevtsko obliko in odmerek ali indikacijo, ki se raziskujeta, in ne glede na to, ali se zdravilna učinkovina uporablja v več kliničnih preskušanjih, ki jih upravljajo različni sponzorji;

(b) od sponzorjev zahteva dodatne informacije v skladu s členom 5(1), točka (d), in oceni njihove odzive. Če sponzor ne zagotovi informacij v roku, določenem v zahtevi, država članica ocenjevalka varnosti obvesti ustrezno državo članico poročevalko in zadevne države članice, naj razmislijo o sprejetju korektivnih ukrepov v skladu s členom 77 Uredbe (EU) št. 536/2014;

(c) predloži končno poročilo o oceni v informacijske sisteme iz člena 11 v 42 dneh po predložitvi zadnjega letnega varnostnega poročila ali najpozneje v 84 dneh po predložitvi zadnjega letnega varnostnega poročila, če se zahtevajo dodatne informacije v skladu s točko (b);

(d) po potrebi obravnava morebitne varnostne pomisleke, ugotovljene med oceno, ter oblikuje priporočila za korektivne in druge ukrepe za nadzor varnosti v zvezi z zdravilno učinkovino in jih sporoči državam članicam poročevalkam in zadevnim državam članicam.

2. Država članica ocenjevalka varnosti lahko poveča obseg in skrajša roke za oceno iz odstavka 1, če je to potrebno zaradi tveganja za varnost udeležencev v kliničnem preskušanju. Pri oceni država članica ocenjevalka varnosti upošteva status dovoljenja za promet za zdravilo v preskušanju ali zdravilno učinkovino, poznavanje varnostnega profila zdravilne učinkovine ter stopnjo odstopanja od običajne klinične prakse pri uporabi zdravilne učinkovine.

3. Kadar sponzor predloži eno letno varnostno poročilo za eno klinično preskušanje, ki vključuje več zdravil v preskušanju, v skladu s členom 43(2) Uredbe (EU) št. 536/2014, to letno varnostno poročilo z odstopanjem od odstavka 1 oceni država članica poročevalka tega kliničnega preskušanja. Na zahtevo države članice poročevalke države članice ocenjevalke varnosti za zdravilne učinkovine, vključene v ta zdravila v preskušanju, zagotovijo podporo državi članici poročevalki pri tej oceni. Država članica poročevalka predloži končno poročilo o oceni v informacijske sisteme iz člena 11 ter, kadar je to potrebno, o varnostnih pomislekih uradno obvesti zadevne države članice in vse pristojne države članice ocenjevalke varnosti za zdravilne učinkovine, vključene v zadevna zdravila v preskušanju.

Člen 8

Priporočila za korektivne in druge ukrepe za nadzor varnosti v zvezi z zdravilno učinkovino

1. Če država članica ocenjevalka varnosti ugotovi varnostne pomisleke v zvezi z zdravilno učinkovino na podlagi drugih virov, in ne na podlagi pregleda in ocene iz členov 6 in 7, lahko državam članicam poročevalkam in zadevnim državam članicam predloži priporočila za korektivne ukrepe in druge ukrepe za blažitev tveganja za nadzor varnosti.

2. Na podlagi priporočila v skladu s členom 6(7), členom 7(1), točka (d), ali odstavkom 1 tega člena bi morale države članice poročevalke kliničnih preskušanj, v katerih se uporablja zadevna zdravilna učinkovina, potrebne ukrepe za ta klinična preskušanja uskladiti z zadevnimi državami članicami.

3. Zadevne države članice lahko v skladu s členom 77 Uredbe (EU) št. 536/2014 na svojem ozemlju kadar koli sprejmejo korektivne in druge ukrepe za nadzor varnosti v zvezi z zdravilno učinkovino.

Člen 9

Vloga zadevnih držav članic in držav članic poročevalk pri usklajeni oceni varnosti

1. Države članice poročevalke in zadevne države članice:

(a) podpirajo državo članico ocenjevalko varnosti pri usklajeni oceni varnosti ter imajo možnost dajanja pripomb k ocenam in postavljanja vprašanj o njih;

(b) ustrezno upoštevajo varnostne pomisleke v zvezi z zdravilom v preskušanju in priporočila države članice ocenjevalke varnosti iz člena 8(2) v okviru kliničnih preskušanj, odobrenih na njihovem ozemlju;

(c) državi članici ocenjevalki varnosti sporočijo morebitne pomembne varnostne pomisleke v zvezi z zdravilno učinkovino.

2. Države članice poročevalke:

(a) obvestijo obstoječe države članice ocenjevalke varnosti o odobritvi novega kliničnega preskušanja, ki vključuje isto zdravilno učinkovino;

(b) preverijo, ali že obstaja država članica ocenjevalka varnosti za katero koli zdravilno učinkovino, ki se uporablja v kliničnem preskušanju, in, če ne obstaja, sprožijo in izvedejo postopek izbire v skladu s členom 3(2). Za zagotovitev kontinuitete pri oceni varnosti država članica poročevalka med postopkom izbire opravlja naloge države članice ocenjevalke varnosti;

(c) lahko zahtevajo podporo države članice ocenjevalke varnosti pri oceni sprememb referenčnih informacij o varnosti v skladu s členom 5(1), točka (c), kadar država članica ocenjevalka varnosti ni zadevna država članica v kliničnem preskušanju.

3. Države članice skupaj pripravijo smernice o dobrih praksah z opisom podrobnih postopkov za sodelovanje na področju varnosti, vključno z ustreznimi roki in vsebino poročil o oceni.

4. Države članice lahko usklajujejo in omogočajo spremljanje in nadzor varnosti v zvezi z zdravilno učinkovino v vseh kliničnih preskušanjih.

Člen 10

Vodilna država članica ocenjevalka varnosti

1. Kadar pri oceni varnosti sodeluje več držav članic ocenjevalk varnosti, lahko te soglasno imenujejo vodilno državo članico ocenjevalko varnosti.

2. Vodilna država članica ocenjevalka varnosti je odgovorna za usklajevanje ocen varnosti, ki jih izvajajo države članice ocenjevalke varnosti za zdravilno učinkovino ali farmakološki razred zdravilnih učinkovin. Pri usklajeni oceni varnosti, ki jo izvede več držav članic ocenjevalk varnosti, se upoštevajo standardni roki za preglede in ocene, kot so določeni v členih 6 in 7.

POGLAVJE III

DRUGE DOLOČBE

Člen 11

Informacijski sistemi za podporo sodelovanju pri oceni varnosti

1. Agencija v svoji vlogi upraviteljice podatkovne zbirke EudraVigilance, informacijskega sistema za klinična preskušanja in seznama zdravil EU zagotavlja informacijske sisteme za podporo sodelovanju pri oceni varnosti, ki zajemajo funkcionalnosti iz odstavka 3.

2. Agencija, Komisija in države članice redno, tj. vsaj enkrat letno, ocenijo razpoložljivo podporo informacijskih sistemov, njihove ugotovitve pa se ustrezno upoštevajo pri vzdrževanju in posodabljanju informacijskih sistemov iz odstavka 1.

3. Razvite funkcionalnosti:

(a) podpirajo iskanje po seznamih zdravilnih učinkovin zdravil v preskušanju, ki se uporabljajo v kliničnih preskušanjih, odobrenih v zadevnih državah članicah na podlagi Uredbe (EU) št. 536/2014;

(b) omogočajo evidentiranje držav članic ocenjevalk varnosti za določeno zdravilno učinkovino zdravil v preskušanju, pri čemer med drugim ohranijo imena prejšnjih držav članic ocenjevalk varnosti, kadar se za isto zdravilno učinkovino imenuje nova država članica ocenjevalka varnosti;

(c) podpirajo iskanje po seznamih različnih zdravilnih učinkovin zdravil v preskušanju, ki se uporabljajo v kliničnih preskušanjih, vključno z identiteto pristojnih držav članic ocenjevalk varnosti za večnacionalne zdravilne učinkovine ali, v primeru enonacionalnih zdravilnih učinkovin, držav članic poročevalk;

(d) omogočajo sledljivo evidentiranje in hrambo ocen informacij, predloženih v poročilih o sumih na nepričakovane resne neželene učinke ter v letnih varnostnih poročilih;

(e) vsem državam članicam omogočajo dostop do letnih varnostnih poročil, poročil o sumih na nepričakovane resne neželene učinke in ocen iz točke (d);

(f) omogočajo komunikacijo med državami članicami ter med državami članicami in sponzorji;

(g) zagotovijo informacije o tem, kdaj poteče rok za letno varnostno poročilo;

(h) podpirajo pregled sumov na nepričakovane resne neželene učinke, vključno z zagotavljanjem vnaprej določenih poročil;

(i) podpirajo sodelovanje med državami članicami pri oceni sprememb referenčnih informacij o varnosti, kadar je to potrebno.

4. Dokumentacija o kliničnem preskušanju, ki je pomembna za oceno varnosti, se da na voljo državam članicam ocenjevalkam varnosti, in sicer ne glede na to, ali so te zadevne države članice v tem kliničnem preskušanju.

5. Agencija skupaj z državami članicami in Komisijo razvije informacijske sisteme za podporo postopku izbire in ponovne izbire države članice ocenjevalke varnosti iz členov 3 in 4 do konca prehodnega obdobja, kot je določeno v členu 98 Uredbe (EU) št. 536/2014.

6. Klinična preskušanja, ki uporabljajo isto zdravilno učinkovino, se opredelijo v informacijskih sistemih iz odstavka 1 na podlagi kode EU za aktivno snov iz člena 81(3) Uredbe (EU) št. 536/2014.

Člen 12

Vloga koordinacijske in svetovalne skupine za klinična preskušanja pri usklajeni oceni varnosti

1. Nacionalne kontaktne točke, določene v skladu s členom 83 Uredbe (EU) št. 536/2014, v okviru koordinacijske in svetovalne skupine za klinična preskušanja sporočijo morebitne pomisleke glede izvajanja usklajenih ocen varnosti, ki jih prejmejo od držav članic, ki so jih določile, držav članic ocenjevalk varnosti ali javnosti.

2. Koordinacijska in svetovalna skupina za klinična preskušanja pravočasno prouči in obravnava pomisleke v zvezi z izvajanjem usklajene ocene varnosti.

Člen 13

Preverjanje Unije

Komisija lahko izvaja preverjanje Unije v skladu s členom 79(1), točka (a), Uredbe (EU) št. 536/2014, da bi preverila, ali država članica pravilno nadzoruje skladnost s pravili za usklajeno oceno varnosti iz člena 44(2) Uredbe (EU) št. 536/2014 in te uredbe.

POGLAVJE IV

KONČNI DOLOČBI

Člen 14

Takse

Države članice lahko zaračunajo takse, kadar izvajajo dejavnosti ocenjevanja varnosti kot države članice ocenjevalke varnosti, in določijo znižane takse za nekomercialna klinična preskušanja v skladu s členom 86 Uredbe (EU) št. 536/2014.

Člen 15

Začetek veljavnosti

Ta uredba začne veljati dvajseti dan po objavi v *Uradnem listu Evropske unije*.

Uporablja se od 31. januarja 2022.

Ta uredba je v celoti zavezujoča in se neposredno uporablja v vseh državah članicah.

V Bruslju, 7. januarja 2022

Za Komisijo
predsednica
Ursula VON DER LEYEN