PROVÁDĚCÍ NAŘÍZENÍ KOMISE (EU) 2022/20

ze dne 7. ledna 2022,

kterým se stanoví prováděcí pravidla k nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) č. 536/2014, pokud jde o vymezení pravidel a postupů spolupráce členských států při posuzování bezpečnosti klinických hodnocení

(Text s významem pro EHP)

EVROPSKÁ KOMISE,

s ohledem na Smlouvu o fungování Evropské unie,

s ohledem na nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) č. 536/2014 ze dne 16. dubna 2014 o klinických hodnoceních humánních léčivých přípravků a o zrušení směrnice 2001/20/ES ([1]), a zejména na čl. 44 odst. 2 uvedeného nařízení,

vzhledem k těmto důvodům:

(1) Nařízení (EU) č. 536/2014 stanoví právní rámec pro provádění klinických hodnocení humánních léčivých přípravků v Unii s cílem zajistit, aby byla chráněna práva, bezpečnost a kvalita života subjektů hodnocení (dále jen „účastníci“) a aby získané údaje byly spolehlivé a robustní. Ačkoli za zajištění bezpečnosti účastníků celkově odpovídá zadavatel klinického hodnocení, členské státy ji konkrétně posilují doplňkovým dohledem, mimo jiné prostřednictvím spolupráce při posuzování bezpečnosti hodnocených léčivých přípravků.

(2) Články 42 a 43 nařízení (EU) č. 536/2014 stanoví, že zadavatel klinického hodnocení má hlásit podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky hodnocených léčivých přípravků používaných při klinickém hodnocení a předložit jednou ročně zprávy o bezpečnosti Evropské agentuře pro léčivé přípravky (dále jen „agentura“) prostřednictvím databáze uvedené v čl. 40 odst. 1 uvedeného nařízení. Agentura má v souladu s článkem 44 nařízení (EU) č. 536/2014 informace ohlášené podle uvedených ustanovení předat dotčeným členským státům, které mají při posuzování uvedených informací spolupracovat, a v náležitém případě má být zapojena příslušná etická komise.

(3) Vymezením rámce, který stanoví pravidla spolupráce členských států při posuzování informací a hlášení a zpráv předložených podle článků 42 a 43 nařízení (EU) č. 536/2014, se v Unii posílí harmonizace v oblasti bezpečnosti a zvýší kontrola dohledu nad bezpečností. To by mělo posílit bezpečnost účastníků klinických hodnocení a přispět k lepší robustnosti údajů, pokud jde o bezpečnostní profil hodnocených léčivých přípravků a jejich odpovídajících účinných látek.

(4) Dohled nad bezpečností účinných látek, které se používají jako hodnocené léčivé přípravky v klinických hodnoceních povolených pouze v jednom členském státě (jednostátní účinné látky), účinných látek v hodnocených léčivých přípravcích, které se používají jako referenční, včetně placeba, a účinných látek, které se používají v pomocných léčivých přípravcích, by neměl do oblasti působnosti tohoto nařízení spadat.

(5) Aby byla zajištěna účinná a účelná spolupráce členských států při posuzování informací a hlášení a zpráv předložených podle článků 42 a 43 nařízení (EU) č. 536/2014, měl by být pro každou účinnou látku, která se používá v hodnocených léčivých přípravcích, jmenován členský stát, který uvedené informace a hlášení a zprávy posoudí (dále jen „členský stát posuzující bezpečnost“), a to na základě spravedlivého rozdělení pracovní zátěže mezi členskými státy a stávajících odborných znalostí ohledně dané účinné látky.

(6) S ohledem na značnou míru výpadku účinných látek během životního cyklu vývoje a na to, že pouze část účinných látek bude v Unii zkoumána jako vícestátní účinné látky, by měl informace související s bezpečnosti jednostátní účinné látky posuzovat členský stát zpravodaj. Uvedená posouzení provedená členským státem zpravodajem by měla být zaznamenána způsobem, který zajistí transparentnost a umožní kontinuitu, pokud se z původně

([1]) Úř. věst. L 158, 27.5.2014, s. 1.

jednostátní účinné látky stane vícestátní účinná látka, například tím, že se klinické hodnocení rozšíří do dalšího členského státu nebo že další členský stát povolí klinické hodnocení zahrnující stejnou účinnou látku. Jakmile se z jednostátní účinné látky stane vícestátní účinná látka, mělo by posuzování její bezpečnosti probíhat koordinovaně.

(7) Výběr prvního členského státu posuzujícího bezpečnost účinné látky řídí pro účely spolupráce v oblasti bezpečnosti členský stát zpravodaj, uvedený v článku 5 nařízení (EU) č. 536/2014, v němž bylo provedeno první klinické hodnocení s použitím této účinné látky v Unii. Členský stát zpravodaj by měl vybrat členský stát posuzující bezpečnost, má-li zájem stát se členským státem posuzujícím bezpečnost účinné látky více než jeden členský stát, nebo nemá-li zájem žádný členský stát.

(8) Úkoly související s posuzováním bezpečnosti by měly být mezi členské státy rozděleny přiměřeně. Pracovní zátěž související s dohledem nad bezpečností účinné látky může záviset mimo jiné na stávajících znalostech o bezpečnosti účinné látky, přizpůsobení četnosti prověřování riziku a na rozsahu posouzení.

(9) Aby se v průběhu času zachovalo přiměřené rozdělení práce mezi členskými státy, mělo by být na žádost původního členského státu posuzujícího bezpečnost umožněno úlohu členského státu posuzujícího bezpečnost převést, pokud původní členský stát posuzující bezpečnost již není dotčeným členským státem v žádném klinickém hodnocení zahrnujícím použití účinné látky nebo pokud se jeho pracovní zátěž související s úlohou členského státu posuzujícího bezpečnost stane ve srovnání s pracovní zátěží ostatních členských států nepoměrně vysokou. Během procesu opětovného výběru členského státu posuzujícího bezpečnost je však nezbytné zajistit vždy kontinuitu posuzování bezpečnosti.

(10) Členské státy posuzující bezpečnost by měly posoudit informace předložené jako podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky a informace obsažené v ročních zprávách o bezpečnosti, jak jsou uvedeny v článcích 42 a 43 nařízení (EU) č. 536/2014. Pokud z uvedených posouzení vyplynou obavy ohledně bezpečnosti, měl by členský stát posuzující bezpečnost vypracovat obecná doporučení související s bezpečností účinné látky určená pro členské státy zpravodaje a členské státy dotčené klinickými hodnoceními, která zahrnují hodnocené léčivé přípravky obsahující uvedenou účinnou látku. To umožní příslušným členským státům zpravodajům a dotčeným členským státům přijmout náležitá a přiměřená nápravná a další opatření pro dohled nad bezpečností související s účinnou látkou, je-li to nezbytné.

(11) Kromě toho členské státy zpravodajové mohou zvážit zapojení členského státu posuzujícího bezpečnost do posuzování žádostí o významné změny referenční bezpečnostní informace předložených v souladu s článkem 16 nařízení (EU) č. 536/2014. Významné změny referenční bezpečnostní informace mohou mít dopady na určení očekávatelnosti závažných nežádoucích účinků, a v důsledku toho na hlášení podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky. Aby bylo možné určit v souvislosti s hodnoceným léčivým přípravkem očekávatelnost podezření na závažné nežádoucí účinky, je vhodné zavést při posuzování bezpečnosti harmonizovaný přístup a použít jako základ společný referenční dokument. Členský stát zpravodaj a dotčené členské státy budou nadále odpovědné za posouzení jakékoli významné změny referenční bezpečnostní informace.

(12) Aby se ještě více posílil dohled a harmonizace a zabránilo se tomu, aby různé členské státy posuzující bezpečnost posuzovaly různé hodnocené léčivé přípravky používající stejnou účinnou látku, měl by bezpečnost všech hodnocených léčivých přípravků obsahujících stejnou účinnou látku posoudit jediný členský stát posuzující bezpečnost, kdykoli je to možné, a to bez ohledu na lékovou formu a sílu či zkoumanou indikaci a bez ohledu na to, zda se používají v několika klinických hodnoceních, která řídí stejní, nebo různí zadavatelé. Takový

koordinovaný přístup k posuzování bezpečnosti založený na účinné látce spíše než na hodnoceném léčivém přípravku brání duplikaci úsilí a zároveň poskytuje členskému státu posuzujícímu bezpečnost dostatečný kontext pro vlastní posouzení bezpečnosti. Tento přístup je rovněž v souladu s příslušnými pokyny k aktualizované zprávě o bezpečnosti přípravku během vývoje vypracovaného Mezinárodní radou pro harmonizaci technických požadavků na registraci humánních léčivých přípravků (ICH E2F), který doporučuje jedinou aktualizovanou zprávu o bezpečnosti účinné látky s cílem podpořit ucelenou analýzu.

(13) Pokud jde o četnost prověřování informací o bezpečnosti, rozsah jejich posouzení a lhůty pro posouzení a podávání zpráv, měl by být zvolen přístup založený na riziku. Přizpůsobení riziku by mělo vycházet ze znalostí bezpečnostního profilu účinné látky. Účinné látky s registrací v Unii mohou být například prověřovány méně často než neregistrované účinné látky.

(14) Spolupráci členských států při posuzování bezpečnosti účinných látek používaných jako hodnocené léčivé přípravky v klinických hodnoceních by měly podpořit příslušné informační systémy, které spravuje agentura, mimo jiné informační systém pro klinická hodnocení, databáze „EudraVigilance“ a katalog léčivých přípravků EU. To by v oblasti posuzování bezpečnosti klinických hodnocení umožnilo integraci informací i spolupráci, což výrazně přispěje k lepšímu pochopení bezpečnosti léčivých přípravků, jejichž vstup na trh Unie se plánuje nebo jsou na něm již k dispozici.

(15) Komise by měla mít možnost kontrolovat, zda členské státy správně dohlížejí na dodržování pravidel stanovených pro koordinované posuzování bezpečnosti informací předložených v hlášeních podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky a v ročních zprávách o bezpečnosti.

(16) Opatření stanovená tímto nařízením jsou v souladu se stanoviskem Stálého výboru pro humánní léčivé přípravky zřízeného směrnicí Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES ([2]).

(17) Toto nařízení by se mělo začít používat od stejného dne jako nařízení (EU) č. 536/2014,

PŘIJALA TOTO NAŘÍZENÍ:

KAPITOLA I

OBECNÁ USTANOVENÍ

Článek 1

Předmět a oblast působnosti

1. Toto nařízení stanoví pravidla spolupráce členských států při:

a) výběru členských států posuzujících bezpečnost v souladu s článkem 3;

b) posuzování předložených informací o podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky a informací obsažených v ročních zprávách o bezpečnosti v souladu s články 6 a 7;

c) vypracování doporučení pro členské státy zpravodaje uvedených v článku 5 nařízení (EU) č. 536/2014 a dotčené členské státy, jejichž cílem je řešit obavy ohledně bezpečnosti, které vyplynuly z posouzení uvedených v písmenu b), a navrhnout nápravná a další opatření pro dohled nad bezpečností související s účinnou látkou;

([2]) Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES ze dne 6. listopadu 2001 o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků (Úř. věst. L 311, 28.11.2001, s. 67).

d) zapojení členských států posuzujících bezpečnost do posuzování významných změn referenční bezpečnostní informace v souladu s čl. 5 odst. 1 písm. c) a čl. 9 odst. 2 písm. c);

e) koordinaci mezi členskými státy zpravodaji a dotčenými členskými státy při provádění doporučených nápravných opatření a opatření ke zmírnění rizika v souladu s článkem 8;

f) spolupráci mezi členskými státy posuzujícími bezpečnost, členskými státy zpravodaji a dotčenými státy v klinických hodnoceních, která používají stejnou účinnou látku, v souladu s články 5, 8 a 9.

2. Toto nařízení se vztahuje na všechny účinné látky, které se používají v hodnocených léčivých přípravcích v klinických hodnoceních povolených alespoň ve dvou členských státech, v souladu s článkem 8 nařízení (EU) č. 536/2014, bez ohledu na to, zda dané klinické hodnocení bylo povoleno podle uvedeného nařízení, nebo původně podle směrnice 2001/20/ES ([3]) a následně podle nařízení (EU) č. 536/2014.

3. Toto nařízení se nevztahuje na jednostátní účinné látky, účinné látky v hodnocených léčivých přípravcích, které se používají jako referenční přípravky, včetně placeba, ani na účinné látky, které se používají v pomocných léčivých přípravcích.

Článek 2

Definice

1. Pro účely tohoto nařízení se použijí definice „léčivého přípravku“, „účinné látky“ a „nežádoucího účinku“ stanovené v čl. 1 bodech 2, 3a a 11 směrnice 2001/83/ES.

2. Pro účely tohoto nařízení se rovněž použijí tyto definice:

a) „vícestátním klinickým hodnocením“ se rozumí klinické hodnocení, pro něž zadavatel předložil dokumentaci k žádosti prostřednictvím portálu EU více než jednomu členskému státu;

b) „referenční bezpečnostní informací“ se rozumí informace o bezpečnosti obsažená v nejnovější schválené verzi dokumentace ke klinickému hodnocení, která zadavateli slouží jako základ pro určení očekávatelnosti nežádoucího účinku;

c) „členským státem posuzujícím bezpečnost“ se rozumí členský stát, který posuzuje informace předložené jako podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky v souladu s článkem 42 nařízení (EU) č. 536/2014 a informace obsažené v ročních zprávách o bezpečnosti předložených v souladu s článkem 43 uvedeného nařízení pro klinická hodnocení zahrnující hodnocené léčivé přípravky, které obsahují stejnou účinnou látku bez ohledu na lékovou formu a sílu či zkoumanou indikaci a bez ohledu na to, zda se používají v jednom, nebo několika klinických hodnoceních, která řídí stejní, nebo různí zadavatelé;

d) „vedoucím členským státem posuzujícím bezpečnost“ se rozumí členský stát posuzující bezpečnost, který koordinuje posouzení bezpečnosti pro různé účinné látky v jednom klinickém hodnocení nebo pro několik klinických hodnocení, jež provádí několik členských států posuzujících bezpečnost;

e) „novou účinnou látkou pro spolupráci v oblasti bezpečnosti“ se rozumí účinná látka, která nebyla dříve použita v hodnoceném léčivém přípravku v žádném klinickém hodnocení, jež bylo povoleno v Unii podle nařízení (EU) č. 536/2014, a proto pro ni není přidělen členský stát posuzující bezpečnost;

f) „obavou ohledně bezpečnosti v souvislosti s hodnoceným léčivým přípravkem“ se rozumí informace o bezpečnosti hodnoceného léčivého přípravku s potenciálně negativním dopadem na jeho poměr rizika a prospěšnosti nebo s dopadem na veřejné zdraví;

([3]) Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/20/ES ze dne 4. dubna 2001 o sbližování právních a správních předpisů členských států týkajících se uplatňování správné klinické praxe při provádění klinických hodnocení humánních léčivých přípravků (Úř. věst. L 121, 1.5.2001, s. 34).

g) „jednostátní účinnou látkou“ se rozumí účinná látka, která se používá v hodnoceném léčivém přípravku v klinickém hodnocení (klinických hodnoceních), jež je povoleno (jsou povolena) pouze v jednom členském státě;

h) „vícestátní účinnou látkou“ se rozumí účinná látka, která se používá v hodnoceném léčivém přípravku v klinickém hodnocení (klinických hodnoceních), jež je povoleno (jsou povolena) ve více než jednom členském státě;

i) „prověřováním podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky“ se rozumí systematická identifikace podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky, které vyžadují posouzení, jež povede k rozhodnutí o nutnosti informovat členské státy zpravodaje a dotčené členské státy.

KAPITOLA II

KOORDINOVANÉ POSUZOVÁNÍ BEZPEČNOSTI

Článek 3

Výběr členského státu posuzujícího bezpečnost

1. Členský stát posuzující bezpečnost se pro každou účinnou látku používanou v klinických hodnoceních, která jsou v Unii povolena v souladu s nařízením (EU) č. 536/2014, vybere v těchto situacích:

a) zadavatel v souladu s článkem 5 nebo 11 nařízení (EU) č. 536/2014 předloží více než jednomu členskému státu dokumentaci k žádosti o povolení klinického hodnocení s novou účinnou látkou pro spolupráci v oblasti bezpečnosti a alespoň dva členské státy uvedené klinické hodnocení v souladu s článkem 8 uvedeného nařízení povolí;

b) v souladu s články 19 a 23 nařízení (EU) č. 536/2014 je alespoň ve dvou dotčených členských státech povolena významná změna spočívající v tom, že se do klinického hodnocení přidá nová účinná látka pro spolupráci v oblasti bezpečnosti;

c) jednostátní účinná látka se stane vícestátní účinnou látkou.

2. V situacích popsaných v odst. 1 písm. a) a b) může jakýkoli členský stát bez ohledu na to, zda obdržel žádost uvedenou ve zmíněných písmenech, prostřednictvím IT nástrojů popsaných v článku 11 vyjádřit zájem stát se členským státem posuzujícím bezpečnost, a to do sedmi dnů po povolení klinického hodnocení nebo významné změny v druhém dotčeném členském státě. Pokud vyjádří zájem více než jeden členský stát, členský stát zpravodaj vybere členský stát posuzující bezpečnost do pěti dnů od uplynutí sedmidenní lhůty uvedené v první větě a zohlední přitom stávající odborné znalosti členských států související s účinnou látkou a spravedlivé rozdělení pracovní zátěže mezi členskými státy. Pokud nevyjádří zájem žádný členský stát, členský stát zpravodaj jmenuje do dvanácti dnů po povolení klinického hodnocení nebo významné změny ve druhém dotčeném členském státě členský stát posuzující bezpečnost z dotčených členských států a zohlední přitom spravedlivé rozdělení jejich pracovní zátěže.

3. Pokud se povolení klinického hodnocení nebo významné změny spočívající v tom, že se do klinického hodnocení přidá účinná látka, týká účinné látky, pro kterou již byl jmenován členský stát posuzující bezpečnost, jmenuje se uvedený členský stát posuzující bezpečnost rovněž jako členský stát posuzující bezpečnost pro nové nebo změněné klinické hodnocení bez ohledu na to, zda žádost předložil stejný, nebo jiný zadavatel. To platí také v případě, pokud stávající členský stát posuzující bezpečnost i) není pro klinické hodnocení dotčeným členským státem, ii) zamítl žádost o povolení klinického hodnocení a iii) obdržel žádost omezenou pouze na aspekty, na něž se vztahuje část I hodnotící zprávy uvedené v článku 11 nařízení (EU) č. 536/2014, a iv) pokud klinické hodnocení již na jeho území neprobíhá.

4. Pokud je účinná látka, která se v žádném probíhajícím klinickém hodnocení v Unii nepoužívá, avšak v minulosti pro ni byl vybrán členský stát posuzující bezpečnost, znovu zavedena prostřednictvím povolení nového klinického hodnocení nebo významné změny klinického hodnocení, jmenuje se uvedený členský stát posuzující bezpečnost jako členský stát posuzující bezpečnost této účinné látky v novém nebo změněném klinickém hodnocení.

5. Členský stát zpravodaj klinického hodnocení na základě informací poskytnutých v souladu s čl. 11 odst. 3 písm. b) ověří, zda pro účinnou látku používanou v hodnocených léčivých přípravcích v klinickém hodnocení již existuje členský stát posuzující bezpečnost. Je-li pro uvedenou účinnou látku členský stát posuzující bezpečnost již vybrán, informuje jej členský stát zpravodaj o uvedeném klinickém hodnocení okamžitě poté, co alespoň jeden dotčený členský stát uvedené klinické hodnocení v souladu s článkem 8 nařízení (EU) č. 536/2014 povolil.

6. V situaci popsané v odst. 1 písm. c) nový členský stát zpravodaj informuje v případě potřeby původní členský stát zpravodaj. Poté, co bylo klinické hodnocení povoleno ve druhém členském státě, původní členský stát zpravodaj v souladu s odstavcem 2 bez zbytečného prodlení zahájí a uskuteční postup výběru s cílem určit členský stát posuzující bezpečnost.

7. Pokud klinické hodnocení zahrnuje použití několika hodnocených léčivých přípravků s různými novými účinnými látkami pro spolupráci v oblasti bezpečnosti, zajistí členský stát zpravodaj, aby byl pro každou novou účinnou látku pro spolupráci v oblasti bezpečnosti v uvedeném klinickém hodnocení jmenován členský stát posuzující bezpečnost.

8. Účinné látce se přidělí členský stát posuzující bezpečnost, jehož totožnost zaznamená členský stát zpravodaj nejpozději do dvanácti dnů poté, co bylo ve druhém členském státě oznámeno povolení klinického hodnocení zahrnujícího novou účinnou látku pro spolupráci v oblasti bezpečnosti.

Článek 4

Změna členského státu posuzujícího bezpečnost

1. Pokud členský stát posuzující bezpečnost účinné látky již není dotčeným členským státem v žádném klinickém hodnocení zahrnujícím uvedenou účinnou látku nebo pokud má členský stát posuzující bezpečnost ve srovnání s ostatními členskými státy nepoměrně vysokou pracovní zátěž, může v souladu s čl. 3 odst. 2 zahájit postup pro výběr nového členského státu posuzujícího bezpečnost. Uvedený postup se zahájí pokud možno poté, co členský stát posuzující bezpečnost předloží konečnou hodnotící zprávu roční zprávy o bezpečnosti.

Členský stát posuzující bezpečnost, který zahájí postup uvedený v prvním pododstavci, splní úkoly, které jsou přiděleny členskému státu zpravodaji v čl. 3 odst. 2.

2. Jakýkoli členský stát může kdykoli dobrovolně převzít úlohu členského státu posuzujícího bezpečnost, pokud s tím původní členský stát posuzující bezpečnost souhlasí.

3. Pokud je podle odstavce 1 nebo 2 jmenován nový členský stát posuzující bezpečnost, zaznamená původní členský stát posuzující bezpečnost bez zbytečného prodlení jeho totožnost do informačních systémů uvedených v článku 11 pro každé příslušné klinické hodnocení.

4. V situacích uvedených v odstavcích 1 a 2 plní původní členský stát posuzující bezpečnost nadále své úkoly až do okamžiku, kdy jsou předloženy veškeré konečné hodnotící zprávy o bezpečnosti a záznamy, včetně hodnotící zprávy poslední roční zprávy o bezpečnosti, a nový členský stát posuzující bezpečnost je zaznamenán do informačních systémů uvedených v článku 11 v souladu s odstavcem 3.

5. Odchylně od odstavce 4 je původnímu členskému státu posuzujícímu bezpečnost umožněno se své funkce okamžitě vzdát, aniž by musel dokončit stávající posouzení a předložit odpovídající hodnotící zprávy a záznamy, pokud s tím nový členský stát posuzující bezpečnost souhlasí.

Článek 5

Úloha a úkoly členského státu posuzujícího bezpečnost

1. Členský stát posuzující bezpečnost má s ohledem na přidělenou účinnou látku obsaženou v hodnocených léčivých přípravcích, které se používají v klinických hodnoceních povolených v Unii, tyto úkoly:

a) prověřovat a posuzovat v souladu s články 6 a 7 s využitím přístupu založeného na riziku informace o veškerých podezřeních na závažné neočekávané nežádoucí účinky ohlášené v databázi EudraVigilance v souladu s článkem 42 nařízení (EU) č. 536/2014 bez ohledu na to, zda se vyskytly v členských státech, nebo ve třetích zemích, a informace obsažené v ročních zprávách o bezpečnosti;

b) zjišťovat na základě posouzení uvedených v písmenu a) obavy ohledně bezpečnosti v souvislosti s účinnou látkou a hodnoceným léčivým přípravkem;

c) na žádost členského státu zpravodaje podporovat posouzení aspektů souvisejících s referenční bezpečnostní informací v původní žádosti uvedené v článcích 5 a 11 nařízení (EU) č. 536/2014 nebo v žádosti o významnou změnu uvedené v článku 16 zmíněného nařízení;

d) vyžadovat od zadavatelů chybějící nebo další informace, které jsou nezbytné pro posouzení či spolupráci při posuzování bezpečnosti;

e) předkládat hodnotící zprávy a další záznamy související s posuzováním bezpečnosti v souladu s články 6, 7 a 11 s cílem zajistit, aby všechny členské státy zpravodajové a dotčené členské státy obdržely náležité informace o klinických hodnoceních, které používají stejnou účinnou látku;

f) vydávat a předkládat v souladu s článkem 8 členským státům zpravodajům a dotčeným členským státům doporučení související s bezpečností účinné látky, aby bylo možné v případě potřeby přijmout nápravná a další opatření pro dohled nad bezpečností související s účinnou látkou;

g) poskytovat pomoc ohledně jakýchkoli dalších bezpečnostních aspektů souvisejících s konkrétní účinnou látkou, pokud o to členské státy zpravodajové nebo dotčené členské státy požádají.

2. Členský stát posuzující bezpečnost splní své úkoly do tří měsíců po skončení posledního klinického hodnocení s účinnou látkou ve všech dotčených členských státech. Bez zbytečného prodlení předloží konečnou hodnotící zprávu poslední roční zprávy o bezpečnosti účinné látky.

3. Na posouzeních bezpečnosti, která provádí členský stát posuzující bezpečnost, se podílí příslušné etické komise, pokud je takové zapojení stanoveno ve vnitrostátních právních předpisech členského státu posuzujícího bezpečnost.

Článek 6

Prověření a posouzení podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky

1. Prověření databáze EudraVigilance uvedené v čl. 5 odst. 1 písm. a) se provádí alespoň jednou za patnáct kalendářních dnů.

2. U hodnocených léčivých přípravků s registrací v Unii může členský stát posuzující bezpečnost rozhodnout snížit četnost prověřování uvedenou v odstavci 1 na alespoň jednou za třicet kalendářních dnů.

3. Pokud to stav znalostí o bezpečnostním profilu účinné látky nebo míra odchylky od běžné klinické praxe při používání účinné látky vyžaduje, uplatní členský stát posuzující bezpečnost vyšší četnost prověřování, než jaká je stanovena v odstavcích 1 a 2. Členský stát posuzující bezpečnost zaznamená výsledek a datum prověření do informačních systémů uvedených v článku 11.

4. Pokud z prověření hlášení podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky vyplynou obavy ohledně bezpečnosti účinné látky, členský stát posuzující bezpečnost:

a) posoudí informace o podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky a předloží úvodní posouzení co nejdříve, avšak nejpozději do patnácti dnů po prověření;

b) aktualizuje úvodní posouzení co nejdříve po zpřístupnění doplňujících informací od zadavatele v souladu s čl. 42 odst. 2 nařízení (EU) č. 536/2014 nebo v souladu s čl. 5 odst. 1 písm. d) tohoto nařízení;

c) bez zbytečného prodlení oznámí zjištěné obavy ohledně bezpečnosti v souvislosti s hodnoceným léčivým přípravkem všem členským státům zpravodajům a členským státům dotčeným klinickými hodnoceními zahrnujícími danou účinnou látku.

Předložení a sdílení posouzení uvedeného v písmenech a) a b) a oznámení uvedeného v písmenu c) se provede prostřednictvím informačních systémů uvedených v článku 11.

5. Pokud to vyžaduje riziko pro bezpečnost účastníků klinického hodnocení, členský stát posuzující bezpečnost zvětší rozsah a zkrátí lhůty posouzení uvedeného v odstavci 4.

6. Pokud jsou podle čl. 5 odst. 1 písm. d) v souvislosti s posuzováním podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky požadovány doplňující informace a zadavatel nepotvrdí přijetí žádosti o informace i) do uplynutí lhůty stanovené členským státem posuzujícím bezpečnost nebo ii) do sedmi dnů po odeslání žádosti, podle toho, co nastane později, informuje členský stát posuzující bezpečnost všechny členské státy zpravodaje a členské státy dotčené klinickým hodnocením používajícím účinnou látku, aby zvážily přijetí nápravných opatření v souladu s článkem 77 nařízení (EU) č. 536/2014.

7. Považuje-li to členský stát posuzující bezpečnost na základě svého posouzení (svých posouzení) za nezbytné, předloží členským státům zpravodajům a dotčeným členským státům obecná doporučení související s bezpečností účinné látky, která jim umožní přijmout nápravná a další opatření pro dohled nad bezpečností související s účinnou látkou.

Článek 7

Posouzení ročních zpráv o bezpečnosti

1. Při posouzení ročních zpráv o bezpečnosti členský stát posuzující bezpečnost:

a) posoudí informace ve všech ročních zprávách o bezpečnosti souvisejících s používáním účinné látky v klinických hodnoceních povolených v Unii bez ohledu na lékovou formu a sílu či zkoumanou indikaci a bez ohledu na to, zda se účinná látka používá v několika klinických hodnoceních, která řídí různí zadavatelé;

b) vyžádá si od zadavatelů doplňující informace podle čl. 5 odst. 1 písm. d) a posoudí jejich odpovědi. Pokud zadavatel tyto informace ve lhůtě stanovené v žádosti neposkytne, informuje členský stát posuzující bezpečnost příslušné členské státy zpravodaje a dotčené členské státy, aby zvážily přijetí nápravných opatření v souladu s článkem 77 nařízení (EU) č. 536/2014;

c) zadá konečnou hodnotící zprávu do informačních systémů uvedených v článku 11 do 42 dnů po předložení poslední roční zprávy o bezpečnosti nebo nejpozději do 84 dnů po předložení poslední roční zprávy o bezpečnosti, pokud byly podle písmene b) vyžádány doplňující informace;

d) v případě potřeby řeší jakékoli obavy ohledně bezpečnosti zjištěné během posouzení, vypracuje doporučení pro nápravná a další opatření pro dohled nad bezpečností související s účinnou látkou a sdělí je členským státům zpravodajům a dotčeným členským státům.

2. Pokud to vyžaduje riziko pro bezpečnost účastníků klinického hodnocení, členský stát posuzující bezpečnost může zvětšit rozsah a zkrátit lhůty posouzení uvedeného v odstavci 1. V tomto posouzení členský stát posuzující bezpečnost zohlední stav registrace hodnoceného léčivého přípravku nebo účinné látky, stav znalostí o bezpečnostním profilu účinné látky a míru odchylky od běžné klinické praxe při používání účinné látky.

3. Předloží-li zadavatel odchylně od odstavce 1 jedinou roční zprávu o bezpečnosti specifickou pro jediné klinické hodnocení zahrnující několik hodnocených léčivých přípravků podle čl. 43 odst. 2 nařízení (EU) č. 536/2014, posoudí tuto roční zprávu o bezpečnosti členský stát zpravodaj tohoto konkrétního klinického hodnocení. Na žádost členského státu zpravodaje členské státy posuzující bezpečnost účinných látek obsažených v těchto hodnocených léčivých přípravcích poskytnou členskému státu zpravodaji při tomto posuzování podporu. Členský stát zpravodaj zadá konečnou hodnotící zprávu do informačních systémů uvedených v článku 11 a v případě potřeby oznámí obavy ohledně bezpečnosti dotčeným členským státům a každému příslušnému členskému státu posuzujícímu bezpečnost účinné látky obsažené (účinných látek obsažených) v dotčených hodnocených léčivých přípravcích.

Článek 8

Doporučení pro nápravná a další opatření pro dohled nad bezpečností související s účinnou látkou

1. Zjistí-li členský stát posuzující bezpečnost obavy ohledně bezpečnosti související s účinnou látkou z jiných zdrojů než z prověření a posouzení uvedených v článcích 6 a 7, může pro členské státy zpravodaje a dotčené členské státy vydat doporučení pro nápravná opatření a další opatření ke zmírnění rizika pro dohled nad bezpečností.

2. Na základě doporučení podle čl. 6 odst. 7, čl. 7 odst. 1 písm. d) nebo odstavce 1 tohoto článku by měly členské státy zpravodajové klinických hodnocení, v nichž se účinná látka používá, koordinovat opatření, která mají být pro tato klinická hodnocení přijata, s dotčenými členskými státy.

3. Dotčené členské státy mohou na svém území kdykoli přijmout nápravná a další opatření pro dohled nad bezpečností související s účinnou látkou v souladu s článkem 77 nařízení (EU) č. 536/2014.

Článek 9

Úloha dotčených členských států a členských států zpravodajů při koordinovaném posuzování bezpečnosti

1. Členské státy zpravodajové a dotčené členské státy:

a) podporují členský stát posuzující bezpečnost při koordinovaném posuzování bezpečnosti a mají možnost se k posouzením vyjádřit a vznést k nim dotazy;

b) řádně zohledňují obavy ohledně bezpečnosti v souvislosti s hodnoceným léčivým přípravkem a doporučení členského státu posuzujícího bezpečnost uvedená v čl. 8 odst. 2 v kontextu klinického hodnocení povoleného (klinických hodnocení povolených) na jejich území;

c) sdělují členskému státu posuzujícímu bezpečnost veškeré relevantní obavy ohledně bezpečnosti související s účinnou látkou.

2. Členský stát zpravodaj (členské státy zpravodajové):

a) uvědomí stávající členský stát posuzující bezpečnost o povolení nového klinického hodnocení zahrnujícího stejnou účinnou látku;

b) ověří, zda pro jakoukoli účinnou látku používanou v klinickém hodnocení již existuje členský stát posuzující bezpečnost, a pokud tomu tak není, zahájí a uskuteční postup výběru v souladu s čl. 3 odst. 2. Aby byla při posuzování bezpečnosti vždy zajištěna kontinuita, plní členský stát zpravodaj během postupu výběru úkoly členského státu posuzujícího bezpečnost;

c) může (mohou) v souladu s čl. 5 odst. 1 písm. c) v případě posuzování změn referenční bezpečnostní informace požádat o podporu členský stát posuzující bezpečnost, pokud členský stát posuzující bezpečnost není v klinickém hodnocení dotčeným členským státem.

3. Členské státy společně vypracují pokyny správné praxe popisující podrobné postupy spolupráce v oblasti bezpečnosti včetně odpovídajících lhůt a obsahu hodnotících zpráv.

4. Členské státy mohou koordinovat a usnadňovat dozor a dohled nad bezpečností související s účinnou látkou v různých klinických hodnoceních.

Článek 10

Vedoucí členský stát posuzující bezpečnost

1. Účastní-li se posuzování bezpečnosti několik členských států posuzujících bezpečnost, mohou na základě konsenzu jmenovat vedoucí členský stát posuzující bezpečnost.

2. Vedoucí členský stát posuzující bezpečnost je odpovědný za koordinaci posouzení bezpečnosti, která provádějí členské státy posuzující bezpečnost pro určitou účinnou látku nebo farmakologickou třídu účinných látek. Koordinované posuzování bezpečnosti několika členskými státy posuzujícími bezpečnost se řídí standardními lhůtami pro prověření a posouzení, jak jsou stanoveny v článcích 6 a 7.

KAPITOLA III

RŮZNÁ USTANOVENÍ

Článek 11

Informační systémy na podporu spolupráce při posuzování bezpečnosti

1. Agentura, jakožto správce databáze EudraVigilance, informačního systému pro klinická hodnocení a katalogu léčivých přípravků EU, poskytne na podporu spolupráce při posuzování bezpečnosti informační systémy, které zajistí funkcionality stanovené v odstavci 3.

2. Agentura, Komise a členské státy dostupnou podporu poskytovanou informačními systémy pravidelně, alespoň jednou ročně, posoudí a jejich zjištění se při údržbě a aktualizaci informačních systémů uvedených v odstavci 1 řádně zohlední.

3. Vyvinuté funkcionality:

a) podporují funkci vyhledávání na seznamu účinných látek obsažených v hodnocených léčivých přípravcích používaných v klinických hodnoceních, která byla povolena v dotčených členských státech podle nařízení (EU) č. 536/2014;

b) umožňují zaznamenání členských států posuzujících bezpečnost dané účinné látky obsažené v hodnocených léčivých přípravcích, včetně zachování názvů předchozích členských států posuzujících bezpečnost, pokud je pro stejnou účinnou látku jmenován nový členský stát posuzující bezpečnost;

c) podporují funkci vyhledávání na seznamu různých účinných látek obsažených v hodnocených léčivých přípravcích používaných v klinických hodnoceních, včetně totožnosti příslušných členských států posuzujících bezpečnost v případě vícestátních účinných látek nebo totožnosti členských států zpravodajů v případě jednostátních účinných látek;

d) umožňují dohledatelné zaznamenání a uchování posouzení informací předložených v hlášeních podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky a v ročních zprávách o bezpečnosti;

e) umožňují všem členským státům přístup k ročním zprávám o bezpečnosti, hlášením podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky a k posouzením uvedeným v písmenu d);

f) umožňují komunikaci mezi členskými státy a mezi členskými státy a zadavateli;

g) poskytují informace o tom, když je roční zpráva o bezpečnosti opožděna;

h) podporují prověřování podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky, včetně poskytování předem vymezených hlášení;

i) podporují spolupráci mezi členskými státy při posuzování změn referenční bezpečnostní informace, je-li to zapotřebí.

4. Dokumentace ke klinickému hodnocení, která je relevantní pro posouzení bezpečnosti, se zpřístupní členským státům posuzujícím bezpečnost bez ohledu na to, zda jsou členskými státy dotčenými uvedeným klinickým hodnocením.

5. Agentura společně s členskými státy a Komisí vyvine informační systémy na podporu postupu výběru a opětovného výběru členského státu posuzujícího bezpečnost, uvedeného v článcích 3 a 4, a to do konce přechodného období, jak je stanoveno v článku 98 nařízení (EU) č. 536/2014.

6. Klinická hodnocení, v nichž se používá stejná účinná látka, se v informačních systémech uvedených v odstavci 1 identifikují na základě kódu účinných látek EU uvedeného v čl. 81 odst. 3 nařízení (EU) č. 536/2014.

Článek 12

Úloha koordinační a poradní skupiny pro klinická hodnocení při koordinovaném posuzování bezpečnosti

1. Národní kontaktní místa určená v souladu s článkem 83 nařízení (EU) č. 536/2014 sdělují v rámci koordinační a poradní skupiny pro klinická hodnocení veškeré obavy související s fungováním koordinovaných posouzení bezpečnosti, které obdrží od členských států, jimiž byla určena, členských států posuzujících bezpečnost nebo od veřejnosti.

2. Koordinační a poradní skupina pro klinická hodnocení obavy související s fungováním koordinovaného posuzování bezpečnosti včas prošetří a řeší.

Článek 13

Kontroly Unie

Komise může provádět kontroly Unie v souladu s čl. 79 odst. 1 písm. a) nařízení (EU) č. 536/2014 s cílem ověřit, zda členský stát správně dohlíží na dodržování pravidel stanovených pro koordinované posuzování bezpečnosti v čl. 44 odst. 2 nařízení (EU) č. 536/2014 a v tomto nařízení.

KAPITOLA IV

ZÁVĚREČNÁ USTANOVENÍ

Článek 14

Poplatky

Členské státy mohou v souladu s článkem 86 nařízení (EU) č. 536/2014 vybírat poplatek, pokud provádějí činnosti posuzování bezpečnosti jako členský stát posuzující bezpečnost, a mohou v případě nekomerčních klinických hodnocení stanovit nižší poplatek.

Článek 15

Vstup v platnost

Toto nařízení vstupuje v platnost dvacátým dnem po vyhlášení v *Úředním věstníku Evropské unie*.

Použije se ode dne 31. ledna 2022.

Toto nařízení je závazné v celém rozsahu a přímo použitelné ve všech členských státech.

V Bruselu dne 7. ledna 2022.

Za Komisi
předsedkyně
Ursula VON DER LEYEN