REGOLAMENTO DI ESECUZIONE (UE) 2022/20 DELLA COMMISSIONE

del 7 gennaio 2022

recante modalità di applicazione del regolamento (UE) n. 536/2014 del Parlamento europeo e del Consiglio per quanto riguarda la definizione delle norme e delle procedure per la cooperazione degli Stati membri nella valutazione della sicurezza delle sperimentazioni cliniche

(Testo rilevante ai fini del SEE)

LA COMMISSIONE EUROPEA,

visto il trattato sul funzionamento dell'Unione europea,

visto il regolamento (UE) n. 536/2014 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 aprile 2014, sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano e che abroga la direttiva 2001/20/CE ([1]), in particolare l'articolo 44, paragrafo 2,

considerando quanto segue:

(1) Il regolamento (UE) n. 536/2014 stabilisce il quadro giuridico per la conduzione di sperimentazioni cliniche di medicinali per uso umano nell'Unione nell'intento di garantire la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti («partecipanti») nonché l'affidabilità e la robustezza dei dati ottenuti. In particolare, sebbene la responsabilità generale di garantire la sicurezza dei partecipanti ricada sul promotore della sperimentazione clinica, essa è rafforzata da una sorveglianza supplementare da parte degli Stati membri, anche attraverso la loro cooperazione nella valutazione della sicurezza dei medicinali sperimentali.

(2) Gli articoli 42 e 43 del regolamento (UE) n. 536/2014 dispongono che il promotore di una sperimentazione clinica debba comunicare le sospette reazioni avverse gravi e inattese ai medicinali sperimentali usati nella sperimentazione clinica e trasmettere annualmente all'Agenzia europea per i medicinali («l'Agenzia») relazioni sulla sicurezza attraverso la banca dati di cui all'articolo 40, paragrafo 1, di tale regolamento. Le informazioni comunicate a norma di tali disposizioni devono essere trasmesse dall'Agenzia agli Stati membri interessati, che devono cooperare alla valutazione di tali informazioni, con la partecipazione del comitato etico responsabile, se del caso, conformemente all'articolo 44 del regolamento (UE) n. 536/2014.

(3) La predisposizione di un quadro mediante la definizione delle norme relative alla cooperazione tra gli Stati membri nella valutazione delle informazioni e delle relazioni trasmesse a norma degli articoli 42 e 43 del regolamento (UE) n. 536/2014 rafforza l'armonizzazione in materia di sicurezza e aumenta il controllo sulla sorveglianza della sicurezza nell'Unione. In tal modo si dovrebbe rafforzare la sicurezza dei partecipanti alle sperimentazioni cliniche e contribuire a migliorare la robustezza dei dati relativi al profilo di sicurezza dei medicinali sperimentali e delle corrispondenti sostanze attive.

(4) La sorveglianza della sicurezza delle sostanze attive utilizzate come medicinali sperimentali nelle sperimentazioni cliniche autorizzate in un solo Stato membro (sostanze attive mononazionali), delle sostanze attive contenute nei medicinali sperimentali utilizzati come riferimento, incluso il placebo, e delle sostanze attive utilizzate nei medicinali ausiliari dovrebbe esulare dall'ambito di applicazione del presente regolamento.

(5) Al fine di garantire una cooperazione efficace ed efficiente tra gli Stati membri nella valutazione delle informazioni e delle relazioni trasmesse a norma degli articoli 42 e 43 del regolamento (UE) n. 536/2014, per ciascuna sostanza attiva utilizzata nei medicinali sperimentali è opportuno designare uno Stato membro per la valutazione di tali informazioni e relazioni («Stato membro responsabile della valutazione della sicurezza»), sulla base di un'equa ripartizione del carico di lavoro tra gli Stati membri e delle competenze esistenti riguardo alla sostanza attiva in questione.

(6) Tenendo conto dell'elevata percentuale di fallimento delle sostanze attive durante il ciclo di sviluppo e del fatto che solo alcune delle sostanze attive saranno oggetto di sperimentazione come sostanze attive multinazionali nell'Unione, le informazioni relative alla sicurezza di una sostanza attiva mononazionale dovrebbero essere valutate dallo Stato membro relatore. Tali valutazioni da parte dello Stato membro relatore dovrebbero essere registrate in

([1]) GU L 158 del 27.5.2014, pag. 1.

modo da garantire la trasparenza e consentire la continuità nel caso in cui una sostanza attiva originariamente mononazionale diventi una sostanza attiva multinazionale, ad esempio in seguito all'estensione della sperimentazione clinica a un altro Stato membro o qualora un altro Stato membro abbia autorizzato una sperimentazione clinica riguardante la stessa sostanza attiva. Una sostanza attiva mononazionale che diventa multinazionale dovrebbe beneficiare di una valutazione coordinata della sicurezza.

(7) La selezione del primo Stato membro responsabile della valutazione della sicurezza per una sostanza attiva ai fini della cooperazione in materia di sicurezza è condotta dallo Stato membro relatore, di cui all'articolo 5 del regolamento (UE) n. 536/2014, della prima sperimentazione clinica che utilizza tale sostanza attiva nell'Unione. Lo Stato membro relatore dovrebbe selezionare lo Stato membro responsabile della valutazione della sicurezza quando più di uno Stato membro, o nessuno Stato membro, manifesta interesse a diventare lo Stato membro responsabile della valutazione della sicurezza per una sostanza attiva.

(8) I compiti relativi alla valutazione della sicurezza dovrebbero essere ripartiti in modo proporzionato tra gli Stati membri. Il carico di lavoro associato alla sorveglianza della sicurezza di una sostanza attiva può dipendere, tra l'altro, dalle conoscenze esistenti riguardo alla sicurezza della sostanza attiva e dagli adeguamenti in base ai rischi nella frequenza di screening e nella portata delle valutazioni.

(9) Al fine di mantenere una distribuzione proporzionata del lavoro tra gli Stati membri nel corso del tempo, dovrebbe essere possibile, su richiesta dello Stato membro responsabile della valutazione della sicurezza iniziale, trasferire il ruolo di Stato membro responsabile della valutazione della sicurezza quando lo Stato membro responsabile della valutazione della sicurezza iniziale non è più uno Stato membro interessato da una sperimentazione clinica che prevede l'uso di una sostanza attiva o quando il suo carico di lavoro associato al ruolo di Stato membro responsabile della valutazione della sicurezza diventa sproporzionatamente elevato rispetto al carico di lavoro degli altri Stati membri. È tuttavia necessario garantire la continuità della valutazione della sicurezza in qualsiasi momento durante il processo di riselezione dello Stato membro responsabile della valutazione della sicurezza.

(10) Gli Stati membri responsabili della valutazione della sicurezza dovrebbero valutare le informazioni presentate relativamente a sospette reazioni avverse gravi e inattese e le informazioni contenute nelle relazioni annuali sulla sicurezza di cui agli articoli 42 e 43 del regolamento (UE) n. 536/2014. Qualora da tali valutazioni emergano problemi di sicurezza, lo Stato membro responsabile della valutazione della sicurezza dovrebbe elaborare raccomandazioni generali riguardanti la sicurezza della sostanza attiva indirizzate agli Stati membri relatori e agli Stati membri interessati dalle sperimentazioni cliniche che prevedono l'uso di medicinali sperimentali contenenti tale sostanza attiva. Ciò consente ai pertinenti Stati membri relatori e Stati membri interessati di adottare, ove necessario, misure correttive appropriate e proporzionate e altre azioni per la sorveglianza della sicurezza riguardo alla sostanza attiva.

(11) Gli Stati membri relatori possono inoltre prendere in considerazione la possibilità di coinvolgere lo Stato membro responsabile della valutazione della sicurezza nella valutazione delle domande di modifiche sostanziali delle informazioni di riferimento sulla sicurezza, presentate conformemente all'articolo 16 del regolamento (UE) n. 536/2014. Le modifiche sostanziali delle informazioni di riferimento sulla sicurezza possono avere implicazioni per la determinazione della prevedibilità di reazioni avverse gravi e, di conseguenza, per la segnalazione di sospette reazioni avverse gravi e inattese. Per determinare la prevedibilità di reazioni avverse gravi in relazione a un medicinale sperimentale, è pertanto opportuno stabilire un approccio armonizzato alla valutazione della sicurezza utilizzando, come base, un documento di riferimento comune. Lo Stato membro relatore e gli Stati membri interessati resteranno responsabili della valutazione di eventuali modifiche sostanziali delle informazioni di riferimento sulla sicurezza.

(12) Per rafforzare ulteriormente la sorveglianza e l'armonizzazione nonché per evitare che diversi Stati membri responsabili della valutazione della sicurezza valutino diversi medicinali sperimentali che utilizzano la stessa sostanza attiva, un unico Stato membro responsabile della valutazione della sicurezza dovrebbe, ove possibile, valutare la sicurezza di tutti i medicinali sperimentali contenenti la stessa sostanza attiva, indipendentemente dalla forma farmaceutica e dal dosaggio o dall'indicazione oggetto della sperimentazione e indipendentemente dal fatto che siano utilizzati in più sperimentazioni cliniche gestite dallo stesso promotore o da promotori diversi. Tale

approccio coordinato alla valutazione della sicurezza basato sulla sostanza attiva piuttosto che sul medicinale sperimentale evita la duplicazione degli sforzi e nel contempo fornisce agli Stati membri responsabili della valutazione della sicurezza un contesto sufficiente per le valutazioni della sicurezza. Il suddetto approccio è inoltre coerente con le pertinenti linee guida relative al rapporto di aggiornamento sulla sicurezza dello sviluppo del Consiglio internazionale sull'armonizzazione dei requisiti tecnici per la registrazione di medicinali per uso umano (ICH E2F), che raccomandano un unico rapporto di aggiornamento sulla sicurezza per una sostanza attiva al fine di promuovere un'analisi completa.

(13) È opportuno adottare un approccio basato sul rischio per quanto riguarda la frequenza di screening delle informazioni sulla sicurezza, la portata della loro valutazione e i termini per la valutazione e la comunicazione. Gli adeguamenti in base ai rischi dovrebbero dipendere dalle conoscenze sul profilo di sicurezza della sostanza attiva. Le sostanze attive con un'autorizzazione all'immissione in commercio nell'Unione, ad esempio, possono essere sottoposte a screening meno frequenti rispetto alle sostanze attive non autorizzate.

(14) I pertinenti sistemi informativi gestiti dall'Agenzia, compresi il sistema informativo sulle sperimentazioni cliniche, la banca dati EudraVigilance e il dizionario dei medicinali dell'UE, dovrebbero sostenere la cooperazione degli Stati membri nella valutazione della sicurezza delle sostanze attive utilizzate come medicinali sperimentali nelle sperimentazioni cliniche. Ciò consentirebbe l'integrazione delle informazioni sulla valutazione della sicurezza delle sperimentazioni cliniche e la cooperazione in tale ambito, il che contribuirà in modo significativo a rafforzare la comprensione della sicurezza dei medicinali che si prevede saranno messi in commercio o sono già disponibili sul mercato dell'Unione.

(15) La Commissione dovrebbe poter controllare se gli Stati membri vigilano correttamente sulla conformità alle norme stabilite per la valutazione coordinata della sicurezza delle informazioni presentate nelle relazioni relativamente a sospette reazioni avverse gravi e inattese e nelle relazioni annuali sulla sicurezza.

(16) Le misure di cui al presente regolamento sono conformi al parere del comitato permanente per i medicinali per uso umano istituito dalla direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio ([2]).

(17) Il presente regolamento dovrebbe diventare applicabile contemporaneamente al regolamento (UE) n. 536/2014,

HA ADOTTATO IL PRESENTE REGOLAMENTO:

CAPO I

DISPOSIZIONI GENERALI

Articolo 1

Oggetto e ambito di applicazione

1. Il presente regolamento stabilisce le norme per la cooperazione degli Stati membri:

a) nella selezione degli Stati membri responsabili della valutazione della sicurezza conformemente all'articolo 3;

b) nella valutazione delle informazioni presentate relativamente a sospette reazioni avverse gravi e inattese e delle informazioni contenute nelle relazioni annuali sulla sicurezza conformemente agli articoli 6 e 7;

c) nell'elaborazione di raccomandazioni indirizzate agli Stati membri relatori, di cui all'articolo 5 del regolamento (UE) n. 536/2014, e agli Stati membri interessati, volte ad affrontare i problemi di sicurezza emersi dalle valutazioni di cui alla lettera b) e a suggerire misure correttive e altre azioni per la sorveglianza della sicurezza riguardo alla sostanza attiva;

([2]) Direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano (GU L 311 del 28.11.2001, pag. 67).

d) nel coinvolgimento degli Stati membri responsabili della valutazione della sicurezza nella valutazione delle modifiche sostanziali delle informazioni di riferimento sulla sicurezza conformemente all'articolo 5, paragrafo 1, lettera c), e all'articolo 9, paragrafo 2, lettera c);

e) nel coordinamento tra gli Stati membri relatori e gli Stati membri interessati nell'attuazione delle misure correttive e delle azioni di riduzione dei rischi raccomandate conformemente all'articolo 8;

f) nella cooperazione tra gli Stati membri responsabili della valutazione della sicurezza, gli Stati membri relatori e gli Stati membri interessati dalle sperimentazioni cliniche che utilizzano la stessa sostanza attiva conformemente agli articoli 5, 8 e 9.

2. Il presente regolamento si applica a tutte le sostanze attive utilizzate in medicinali sperimentali nelle sperimentazioni cliniche autorizzate in almeno due Stati membri, conformemente all'articolo 8 del regolamento (UE) n. 536/2014, indipendentemente dal fatto che la sperimentazione clinica in questione sia stata autorizzata a norma di tale regolamento o inizialmente a norma della direttiva 2001/20/CE ([3]) e successivamente a norma del regolamento (UE) n. 536/2014.

3. Il presente regolamento non si applica alle sostanze attive mononazionali, alle sostanze attive contenute nei medicinali sperimentali utilizzati come medicinali di riferimento, incluso il placebo, né alle sostanze attive utilizzate nei medicinali ausiliari.

Articolo 2

Definizioni

1. Ai fini del presente regolamento si applicano le definizioni di «medicinale», «sostanza attiva» e «effetto collaterale negativo» (reazione avversa) di cui all'articolo 1, rispettivamente punti 2, 3 *bis* e 11, della direttiva 2001/83/CE.

2. Ai fini del presente regolamento si applicano inoltre le definizioni seguenti:

a) «sperimentazione clinica multinazionale»: una sperimentazione clinica per la quale il promotore ha presentato un fascicolo di domanda a più di uno Stato membro mediante il portale UE;

b) «informazioni di riferimento sulla sicurezza»: le informazioni sulla sicurezza contenute nell'ultima versione approvata del fascicolo di sperimentazione clinica che fungono da base per la determinazione, da parte del promotore, della prevedibilità di una reazione avversa;

c) «Stato membro responsabile della valutazione della sicurezza»: lo Stato membro che valuta le informazioni presentate relativamente a sospette reazioni avverse gravi e inattese conformemente all'articolo 42 del regolamento (UE) n. 536/2014 e le informazioni contenute nelle relazioni annuali sulla sicurezza presentate conformemente all'articolo 43 del medesimo regolamento, per le sperimentazioni cliniche che prevedono l'uso di medicinali sperimentali contenenti la stessa sostanza attiva, indipendentemente dalla forma farmaceutica e dal dosaggio o dall'indicazione oggetto della sperimentazione e indipendentemente dal fatto che siano utilizzati in una o più sperimentazioni cliniche gestite dallo stesso promotore o da promotori diversi;

d) «Stato membro capofila responsabile della valutazione della sicurezza»: lo Stato membro responsabile della valutazione della sicurezza che coordina le valutazioni della sicurezza per diverse sostanze attive in una sperimentazione clinica o per più sperimentazioni cliniche, effettuate da più Stati membri responsabili della valutazione della sicurezza;

e) «nuova sostanza attiva ai fini della cooperazione in materia di sicurezza»: una sostanza attiva che non è stata precedentemente utilizzata in un medicinale sperimentale in nessuna sperimentazione clinica autorizzata nell'Unione a norma del regolamento (UE) n. 536/2014, alla quale pertanto non è stato assegnato uno Stato membro responsabile della valutazione della sicurezza;

f) «problemi di sicurezza in relazione a un medicinale sperimentale»: informazioni sulla sicurezza del medicinale sperimentale con un potenziale impatto negativo sul rapporto rischi/benefici o implicazioni per la salute pubblica;

([3]) Direttiva 2001/20/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 4 aprile 2001, concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative degli Stati membri relative all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione della sperimentazione clinica di medicinali ad uso umano (GU L 121 dell'1.5.2001, pag. 34).

g) «sostanza attiva mononazionale»: una sostanza attiva utilizzata in un medicinale sperimentale nell'ambito di una o più sperimentazioni cliniche autorizzate in un solo Stato membro;

h) «sostanza attiva multinazionale»: una sostanza attiva utilizzata in un medicinale sperimentale nell'ambito di una o più sperimentazioni cliniche autorizzate in più di uno Stato membro;

i) «screening di sospette reazioni avverse gravi e inattese»: l'identificazione sistematica di sospette reazioni avverse gravi e inattese che richiedono una valutazione, alla base di una decisione sulla necessità di informare gli Stati membri relatori e gli Stati membri interessati.

CAPO II

VALUTAZIONE COORDINATA DELLA SICUREZZA

Articolo 3

Selezione dello Stato membro responsabile della valutazione della sicurezza

1. Per ciascuna sostanza attiva utilizzata nelle sperimentazioni cliniche autorizzate nell'Unione conformemente al regolamento (UE) n. 536/2014 è selezionato uno Stato membro responsabile della valutazione della sicurezza, in ciascuna delle seguenti situazioni:

a) il promotore presenta a più di uno Stato membro, conformemente all'articolo 5 o 11 del regolamento (UE) n. 536/2014, un fascicolo di domanda di autorizzazione a una sperimentazione clinica con una nuova sostanza attiva ai fini della cooperazione in materia di sicurezza e almeno due Stati membri autorizzano tale sperimentazione clinica conformemente all'articolo 8 del medesimo regolamento;

b) una modifica sostanziale che aggiunge a una sperimentazione clinica una nuova sostanza attiva ai fini della cooperazione in materia di sicurezza è autorizzata in almeno due Stati membri interessati in conformità, rispettivamente, degli articoli 19 e 23 del regolamento (UE) n. 536/2014;

c) una sostanza attiva mononazionale diventa una sostanza attiva multinazionale.

2. Nelle situazioni di cui al paragrafo 1, lettere a) e b), qualsiasi Stato membro, a prescindere dal fatto che abbia ricevuto o meno la domanda di cui a tali lettere, può manifestare interesse, tramite i sistemi informativi di cui all'articolo 11, a diventare lo Stato membro responsabile della valutazione della sicurezza entro sette giorni dall'autorizzazione della sperimentazione clinica o della modifica sostanziale nel secondo Stato membro interessato. Se più di uno Stato membro esprime interesse, lo Stato membro relatore seleziona lo Stato membro responsabile della valutazione della sicurezza entro cinque giorni dalla fine del periodo di sette giorni di cui alla prima frase, tenendo conto delle competenze esistenti degli Stati membri in relazione alla sostanza attiva e dell'equa ripartizione del carico di lavoro tra gli Stati membri. Se nessuno Stato membro esprime interesse, lo Stato membro relatore, entro 12 giorni dall'autorizzazione della sperimentazione clinica o della modifica sostanziale nel secondo Stato membro interessato, designa lo Stato membro responsabile della valutazione della sicurezza tra gli Stati membri interessati, tenendo conto dell'equa ripartizione del carico di lavoro tra questi ultimi.

3. Se l'autorizzazione di una sperimentazione clinica o di una modifica sostanziale che aggiunge una sostanza attiva a una sperimentazione clinica riguarda una sostanza attiva per la quale è già stato designato uno Stato membro responsabile della valutazione della sicurezza, quest'ultimo è designato come Stato membro responsabile della valutazione della sicurezza anche per la sperimentazione clinica nuova o modificata, indipendentemente dal fatto che la domanda sia stata presentata dallo stesso promotore o da un promotore diverso. Ciò si applica anche nel caso in cui lo Stato membro responsabile della valutazione della sicurezza esistente i) non sia uno Stato membro interessato dalla sperimentazione clinica, ii) abbia rifiutato la domanda di sperimentazione clinica e iii) abbia ricevuto una domanda limitata agli aspetti compresi nella parte I della relazione di valutazione di cui all'articolo 11 del regolamento (UE) n. 536/2014, nonché iv) quando la sperimentazione clinica non sia più in corso nel suo territorio.

4. Quando una sostanza attiva che non è utilizzata in nessuna sperimentazione clinica in corso nell'Unione, ma che in passato ha avuto uno Stato membro responsabile della valutazione della sicurezza, è reintrodotta mediante l'autorizzazione di una nuova sperimentazione clinica o di una modifica sostanziale di una sperimentazione clinica, tale Stato membro responsabile della valutazione della sicurezza è designato Stato membro responsabile della valutazione della sicurezza di tale sostanza attiva nella sperimentazione clinica nuova o modificata.

5. Lo Stato membro relatore della sperimentazione clinica verifica se esista uno Stato membro responsabile della valutazione della sicurezza per qualsiasi sostanza attiva utilizzata nei medicinali sperimentali nell'ambito della sperimentazione clinica sulla base delle informazioni fornite conformemente all'articolo 11, paragrafo 3, lettera b). Se per tale sostanza attiva è già stato selezionato uno Stato membro responsabile della valutazione della sicurezza, lo Stato membro relatore lo informa in merito a tale sperimentazione clinica immediatamente dopo l'autorizzazione della sperimentazione clinica da parte di almeno uno Stato membro interessato conformemente all'articolo 8 del regolamento (UE) n. 536/2014.

6. Nella situazione di cui al paragrafo 1, lettera c), ove necessario, il nuovo Stato membro relatore ne dà notifica allo Stato membro relatore iniziale. Lo Stato membro relatore iniziale avvia e applica la procedura di selezione per determinare lo Stato membro responsabile della valutazione della sicurezza conformemente al paragrafo 2 senza indebito ritardo dopo l'autorizzazione della sperimentazione clinica nel secondo Stato membro.

7. Se una sperimentazione clinica prevede l'uso di più medicinali sperimentali con diverse nuove sostanze attive ai fini della cooperazione in materia di sicurezza, lo Stato membro relatore garantisce che sia designato uno Stato membro responsabile della valutazione della sicurezza per ogni nuova sostanza attiva ai fini della cooperazione in materia di sicurezza in tale sperimentazione clinica.

8. Lo Stato membro responsabile della valutazione della sicurezza è assegnato alla sostanza attiva e la sua identità è registrata dallo Stato membro relatore entro 12 giorni dalla notifica nel secondo Stato membro dell'autorizzazione di una sperimentazione clinica che prevede l'uso di una nuova sostanza attiva ai fini della cooperazione in materia di sicurezza.

Articolo 4

Cambio dello Stato membro responsabile della valutazione della sicurezza

1. Se lo Stato membro responsabile della valutazione della sicurezza di una sostanza attiva non è più uno Stato membro interessato da una sperimentazione clinica che prevede l'uso di tale sostanza attiva, o se uno Stato membro responsabile della valutazione della sicurezza ha un carico di lavoro sproporzionato rispetto ad altri Stati membri, tale Stato membro responsabile della valutazione della sicurezza può avviare la procedura per la selezione di un nuovo Stato membro responsabile della valutazione della sicurezza conformemente all'articolo 3, paragrafo 2. Tale procedura è avviata, se possibile, dopo la presentazione, da parte dello Stato membro responsabile della valutazione della sicurezza, della relazione di valutazione finale della relazione annuale sulla sicurezza.

Lo Stato membro responsabile della valutazione della sicurezza che avvia la procedura di cui al primo comma assolve i compiti assegnati allo Stato membro relatore a norma dell'articolo 3, paragrafo 2.

2. Qualsiasi Stato membro può proporsi in qualsiasi momento per subentrare nel ruolo di Stato membro responsabile della valutazione della sicurezza, a condizione che lo Stato membro responsabile della valutazione della sicurezza iniziale sia d'accordo.

3. Quando è designato un nuovo Stato membro responsabile della valutazione della sicurezza a norma del paragrafo 1 o 2, lo Stato membro responsabile della valutazione della sicurezza iniziale ne registra senza indebito ritardo l'identità nei sistemi informativi di cui all'articolo 11 per ciascuna sperimentazione clinica pertinente.

4. Nelle situazioni di cui ai paragrafi 1 e 2, lo Stato membro responsabile della valutazione della sicurezza iniziale continua a svolgere i propri compiti fino a quando non siano state presentate tutte le registrazioni e le relazioni di valutazione della sicurezza finali, compresa la relazione di valutazione dell'ultima relazione annuale sulla sicurezza, e il nuovo Stato membro responsabile della valutazione della sicurezza non sia stato registrato nei sistemi informativi di cui all'articolo 11 conformemente al paragrafo 3.

5. In deroga al paragrafo 4, lo Stato membro responsabile della valutazione della sicurezza iniziale può dimettersi immediatamente senza completare le valutazioni in corso e senza presentare le relazioni di valutazione e le registrazioni corrispondenti, a condizione che il nuovo Stato membro responsabile della valutazione della sicurezza sia d'accordo.

Articolo 5

Ruolo e compiti dello Stato membro responsabile della valutazione della sicurezza

1. Lo Stato membro responsabile della valutazione della sicurezza svolge i seguenti compiti per quanto riguarda la sostanza attiva assegnata contenuta nei medicinali sperimentali utilizzati nelle sperimentazioni cliniche autorizzate nell'Unione:

a) sottopone a screening e valuta le informazioni relative a tutte le sospette reazioni avverse gravi e inattese segnalate nella banca dati EudraVigilance conformemente all'articolo 42 del regolamento (UE) n. 536/2014, indipendentemente dal fatto che queste si siano verificate negli Stati membri o in paesi terzi, nonché le informazioni contenute nelle relazioni annuali sulla sicurezza, conformemente agli articoli 6 e 7, secondo un approccio basato sul rischio;

b) individua problemi di sicurezza in relazione alla sostanza attiva e al medicinale sperimentale, sulla base delle valutazioni di cui alla lettera a);

c) sostiene, su richiesta dello Stato membro relatore, la valutazione di aspetti relativi alle informazioni di riferimento sulla sicurezza nella domanda iniziale di cui agli articoli 5 e 11 del regolamento (UE) n. 536/2014 o in una domanda di modifica sostanziale di cui all'articolo 16 del medesimo regolamento;

d) chiede ai promotori informazioni mancanti o aggiuntive, necessarie per le valutazioni o per la cooperazione nella valutazione della sicurezza;

e) presenta relazioni di valutazione e altre registrazioni relative alla valutazione della sicurezza conformemente agli articoli 6, 7 e 11, al fine di garantire che tutti gli Stati membri relatori e gli Stati membri interessati ricevano informazioni adeguate sulle sperimentazioni cliniche che utilizzano la stessa sostanza attiva;

f) prepara raccomandazioni in merito alla sicurezza della sostanza attiva e le presenta agli Stati membri relatori e agli Stati membri interessati affinché possano essere adottate, se necessario, misure correttive e altre azioni per la sorveglianza della sicurezza riguardo alla sostanza attiva, conformemente all'articolo 8;

g) fornisce assistenza su qualsiasi ulteriore questione di sicurezza relativa alla specifica sostanza attiva, su richiesta degli Stati membri relatori o degli Stati membri interessati.

2. Lo Stato membro responsabile della valutazione della sicurezza svolge i propri compiti fino a tre mesi dopo la conclusione dell'ultima sperimentazione clinica con la sostanza attiva in tutti gli Stati membri interessati. Esso presenta la relazione di valutazione finale dell'ultima relazione annuale sulla sicurezza per la sostanza attiva senza indebito ritardo.

3. I comitati etici responsabili partecipano alle valutazioni della sicurezza effettuate dallo Stato membro responsabile della valutazione della sicurezza, quando tale partecipazione è prevista dal diritto nazionale dello Stato membro responsabile della valutazione della sicurezza.

Articolo 6

Screening e valutazione di sospette reazioni avverse gravi e inattese

1. Lo screening della banca dati EudraVigilance di cui all'articolo 5, paragrafo 1, lettera a), è eseguito almeno una volta ogni 15 giorni di calendario.

2. Per i medicinali sperimentali con un'autorizzazione all'immissione in commercio nell'Unione, lo Stato membro responsabile della valutazione della sicurezza può decidere di ridurre la frequenza dello screening di cui al paragrafo 1 ad almeno una volta ogni 30 giorni di calendario.

3. Quando le più recenti conoscenze in merito al profilo di sicurezza della sostanza attiva o il grado di scostamento nell'uso della sostanza attiva dalla normale pratica clinica lo richiedano, lo Stato membro responsabile della valutazione della sicurezza applica una frequenza di screening superiore a quella di cui ai paragrafi 1 e 2. Lo Stato membro responsabile della valutazione della sicurezza registra i risultati e la data dello screening nei sistemi informativi di cui all'articolo 11.

4. Nel caso in cui dallo screening delle sospette reazioni avverse gravi e inattese segnalate emergano problemi di sicurezza in relazione alla sostanza attiva, lo Stato membro responsabile della valutazione della sicurezza:

a) valuta le informazioni relative alle sospette reazioni avverse gravi e inattese e presenta una valutazione iniziale nel minor tempo possibile e comunque entro 15 giorni dallo screening;

b) aggiorna la valutazione iniziale nel minor tempo possibile dal momento in cui sono diventate disponibili informazioni aggiuntive fornite dal promotore conformemente all'articolo 42, paragrafo 2, del regolamento (UE) n. 536/2014 o all'articolo 5, paragrafo 1, lettera d), del presente regolamento;

c) notifica senza indebito ritardo i problemi di sicurezza individuati in relazione a un medicinale sperimentale a tutti gli Stati membri relatori e gli Stati membri interessati dalle sperimentazioni cliniche che prevedono l'uso della sostanza attiva in questione.

La presentazione e la condivisione della valutazione di cui alle lettere a) e b) e della notifica di cui alla lettera c) sono effettuate tramite i sistemi informativi di cui all'articolo 11.

5. Lo Stato membro responsabile della valutazione della sicurezza amplia la portata e accorcia i termini per la valutazione di cui al paragrafo 4 se il rischio per la sicurezza dei partecipanti a una sperimentazione clinica lo richiede.

6. Se nel contesto della valutazione di sospette reazioni avverse gravi e inattese sono richieste informazioni aggiuntive a norma dell'articolo 5, paragrafo 1, lettera d), e il promotore non conferma il ricevimento della richiesta di informazioni entro i) il termine fissato dallo Stato membro responsabile della valutazione della sicurezza o ii) sette giorni dopo l'invio della richiesta, se tale data è successiva, lo Stato membro responsabile della valutazione della sicurezza comunica a tutti gli Stati membri relatori e gli Stati membri interessati da una sperimentazione clinica che utilizza la sostanza attiva di prendere in considerazione la possibilità di adottare misure correttive conformemente all'articolo 77 del regolamento (UE) n. 536/2014.

7. Se sulla base di una o più valutazioni lo ritiene necessario, lo Stato membro responsabile della valutazione della sicurezza presenta raccomandazioni generali in merito alla sicurezza della sostanza attiva agli Stati membri relatori e agli Stati membri interessati, cosicché possano adottare misure correttive e altre azioni per la sorveglianza della sicurezza riguardo alla sostanza attiva.

Articolo 7

Valutazione delle relazioni annuali sulla sicurezza

1. Nel valutare le relazioni annuali sulla sicurezza, lo Stato membro responsabile della valutazione della sicurezza:

a) valuta le informazioni contenute in tutte le relazioni annuali sulla sicurezza riguardanti l'uso della sostanza attiva nelle sperimentazioni cliniche autorizzate nell'Unione, indipendentemente dalla forma farmaceutica e dal dosaggio o dall'indicazione oggetto della sperimentazione e indipendentemente dal fatto che la sostanza attiva sia utilizzata in più sperimentazioni cliniche gestite da promotori diversi;

b) chiede ai promotori informazioni aggiuntive a norma dell'articolo 5, paragrafo 1, lettera d), e valuta le loro risposte. Se un promotore non fornisce le informazioni entro il termine fissato nella richiesta, lo Stato membro responsabile della valutazione della sicurezza comunica ai pertinenti Stati membri relatori e Stati membri interessati di prendere in considerazione la possibilità di adottare misure correttive conformemente all'articolo 77 del regolamento (UE) n. 536/2014;

c) presenta la relazione di valutazione finale nei sistemi informativi di cui all'articolo 11 entro 42 giorni dalla presentazione dell'ultima relazione annuale sulla sicurezza o entro un termine massimo di 84 giorni dalla presentazione dell'ultima relazione annuale sulla sicurezza se sono richieste informazioni aggiuntive a norma della lettera b);

d) ove necessario, affronta gli eventuali problemi di sicurezza individuati nel corso della valutazione, elabora raccomandazioni relative a misure correttive e altre azioni per la sorveglianza della sicurezza riguardo alla sostanza attiva e le comunica agli Stati membri relatori e agli Stati membri interessati.

2. Lo Stato membro responsabile della valutazione della sicurezza può ampliare la portata e accorciare i termini per la valutazione di cui al paragrafo 1 se il rischio per la sicurezza dei partecipanti a una sperimentazione clinica lo richiede. In tale valutazione, lo Stato membro responsabile della valutazione della sicurezza tiene conto dello status dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale sperimentale o della sostanza attiva, delle più recenti conoscenze in merito al profilo di sicurezza della sostanza attiva e del grado di scostamento nell'uso della sostanza attiva dalla normale pratica clinica.

3. In deroga al paragrafo 1, quando il promotore presenta un'unica relazione annuale sulla sicurezza specifica per un'unica sperimentazione clinica che comporta l'uso di più medicinali sperimentali a norma dell'articolo 43, paragrafo 2, del regolamento (CE) n. 536/2014, tale relazione annuale sulla sicurezza è valutata dallo Stato membro relatore della sperimentazione clinica in questione. Su richiesta dello Stato membro relatore, gli Stati membri responsabili della valutazione della sicurezza delle sostanze attive contenute in tali medicinali sperimentali lo sostengono in questa valutazione. Lo Stato membro relatore presenta una relazione di valutazione finale nei sistemi informativi di cui all'articolo 11 e, ove necessario, notifica i problemi di sicurezza agli Stati membri interessati e a tutti i competenti Stati membri responsabili della valutazione della sicurezza per la sostanza attiva o le sostanze attive incluse nei medicinali sperimentali interessati.

Articolo 8

Raccomandazioni relative a misure correttive e altre azioni per la sorveglianza della sicurezza riguardo alla sostanza attiva

1. Se lo Stato membro responsabile della valutazione della sicurezza individua problemi di sicurezza relativi alla sostanza attiva attraverso fonti diverse dallo screening e dalla valutazione di cui agli articoli 6 e 7, esso può presentare agli Stati membri relatori e agli Stati membri interessati raccomandazioni relative a misure correttive e altre azioni di riduzione dei rischi per la sorveglianza della sicurezza.

2. A seguito di una raccomandazione a norma dell'articolo 6, paragrafo 7, dell'articolo 7, paragrafo 1, lettera d), o del paragrafo 1 del presente articolo, gli Stati membri relatori delle sperimentazioni cliniche in cui è utilizzata la sostanza attiva dovrebbero coordinare l'azione da intraprendere per tali sperimentazioni con gli Stati membri interessati.

3. Gli Stati membri interessati possono adottare in qualsiasi momento misure correttive e altre azioni per la sorveglianza della sicurezza riguardo alla sostanza attiva all'interno del proprio territorio, conformemente all'articolo 77 del regolamento (UE) n. 536/2014.

Articolo 9

Ruolo degli Stati membri interessati e degli Stati membri relatori nella valutazione coordinata della sicurezza

1. Gli Stati membri relatori e gli Stati membri interessati:

a) sostengono lo Stato membro responsabile della valutazione della sicurezza nella valutazione coordinata della sicurezza e possono formulare osservazioni e porre domande in merito alle valutazioni;

b) tengono debitamente conto dei problemi di sicurezza in relazione a un medicinale sperimentale e delle raccomandazioni presentate dallo Stato membro responsabile della valutazione della sicurezza di cui all'articolo 8, paragrafo 2, nel contesto di una o più sperimentazioni cliniche autorizzate nel loro territorio;

c) comunicano allo Stato membro responsabile della valutazione della sicurezza gli eventuali problemi di sicurezza pertinenti relativi alla sostanza attiva.

2. Lo Stato membro relatore o gli Stati membri relatori:

a) informano gli Stati membri responsabili della valutazione della sicurezza esistenti in merito all'autorizzazione di una nuova sperimentazione clinica che prevede l'uso della stessa sostanza attiva;

b) verificano se esista uno Stato membro responsabile della valutazione della sicurezza per qualsiasi sostanza attiva utilizzata in una sperimentazione clinica e, se così non fosse, avviano e conducono una procedura di selezione conformemente all'articolo 3, paragrafo 2. Al fine di garantire la continuità della valutazione della sicurezza in qualsiasi momento, lo Stato membro relatore svolge i compiti dello Stato membro responsabile della valutazione della sicurezza durante il processo di selezione;

c) possono chiedere il sostegno dello Stato membro responsabile della valutazione della sicurezza per la valutazione delle modifiche delle informazioni di riferimento sulla sicurezza quando lo Stato membro responsabile della valutazione della sicurezza non è uno Stato membro interessato dalla sperimentazione clinica, conformemente all'articolo 5, paragrafo 1, lettera c).

3. Gli Stati membri elaborano congiuntamente orientamenti sulle buone pratiche che descrivono procedure dettagliate per la cooperazione in materia di sicurezza, ivi compresi i relativi termini e il contenuto delle relazioni di valutazione.

4. Gli Stati membri possono coordinare e facilitare la vigilanza e la sorveglianza della sicurezza, in relazione alla sostanza attiva, in tutte le sperimentazioni cliniche.

Articolo 10

Stato membro capofila responsabile della valutazione della sicurezza

1. Quando la valutazione della sicurezza comporta la partecipazione di più Stati membri responsabili della valutazione della sicurezza, questi ultimi possono designare per consenso uno Stato membro capofila responsabile della valutazione della sicurezza.

2. Lo Stato membro capofila responsabile della valutazione della sicurezza provvede al coordinamento delle valutazioni della sicurezza effettuate dagli Stati membri responsabili della valutazione della sicurezza per una sostanza attiva o una classe farmacologica di sostanze attive. La valutazione coordinata della sicurezza da parte di più Stati membri responsabili della valutazione della sicurezza segue i normali termini per lo screening e la valutazione di cui agli articoli 6 e 7.

CAPO III

DISPOSIZIONI VARIE

Articolo 11

Sistemi informativi a sostegno della cooperazione nella valutazione della sicurezza

1. L'Agenzia, in qualità di gestore della banca dati EudraVigilance, del sistema informativo sulle sperimentazioni cliniche e del dizionario dei medicinali dell'UE, fornisce i sistemi informativi a sostegno della cooperazione nella valutazione della sicurezza, garantendo le funzionalità di cui al paragrafo 3.

2. L'Agenzia, la Commissione e gli Stati membri valutano periodicamente, almeno una volta all'anno, il sostegno disponibile dei sistemi informativi e le loro constatazioni sono tenute in debita considerazione per la manutenzione e l'aggiornamento dei sistemi informativi di cui al paragrafo 1.

3. Le funzionalità sviluppate:

a) supportano un elenco consultabile delle sostanze attive contenute nei medicinali sperimentali utilizzati nelle sperimentazioni cliniche che sono state autorizzate negli Stati membri interessati a norma del regolamento (UE) n. 536/2014;

b) consentono la registrazione degli Stati membri responsabili della valutazione della sicurezza per una determinata sostanza attiva contenuta nei medicinali sperimentali, conservando anche i nomi dei precedenti Stati membri responsabili della valutazione della sicurezza nel caso in cui per la stessa sostanza attiva sia designato un nuovo Stato membro responsabile della valutazione della sicurezza;

c) supportano un elenco consultabile delle diverse sostanze attive contenute nei medicinali sperimentali utilizzati nelle sperimentazioni cliniche che comprenda l'identità dei competenti Stati membri responsabili della valutazione della sicurezza per le sostanze attive multinazionali o, nel caso di sostanze attive mononazionali, degli Stati membri relatori;

d) consentono la registrazione e la conservazione tracciabili delle valutazioni delle informazioni presentate nelle relazioni relativamente a sospette reazioni avverse gravi e inattese e nelle relazioni annuali sulla sicurezza;

e) consentono a tutti gli Stati membri di accedere alle relazioni annuali sulla sicurezza, alle relazioni riguardanti sospette reazioni avverse gravi e inattese e alle valutazioni di cui alla lettera d);

f) consentono la comunicazione tra Stati membri nonché tra Stati membri e promotori;

g) forniscono informazioni in merito all'eventuale ritardo di una relazione annuale sulla sicurezza;

h) supportano lo screening delle sospette reazioni avverse gravi e inattese, compresa la presentazione di relazioni predefinite;

i) supportano la cooperazione tra gli Stati membri nella valutazione delle modifiche delle informazioni di riferimento sulla sicurezza, ove richiesto.

4. La documentazione relativa alla sperimentazione clinica pertinente per la valutazione della sicurezza è messa a disposizione degli Stati membri responsabili della valutazione della sicurezza, indipendentemente dal fatto che essi siano o meno Stati membri interessati da tale sperimentazione clinica.

5. L'Agenzia, insieme agli Stati membri e alla Commissione, sviluppa i sistemi informativi a sostegno della procedura di selezione e di riselezione dello Stato membro responsabile della valutazione della sicurezza, di cui agli articoli 3 e 4, entro la fine del periodo di transizione di cui all'articolo 98 del regolamento (UE) n. 536/2014.

6. Le sperimentazioni cliniche che utilizzano la stessa sostanza attiva sono identificate nei sistemi informativi di cui al paragrafo 1 in base al codice UE della sostanza attiva di cui all'articolo 81, paragrafo 3, del regolamento (UE) n. 536/2014.

Articolo 12

Ruolo del gruppo di coordinamento e consultivo per le sperimentazioni cliniche nella valutazione coordinata della sicurezza

1. I referenti nazionali designati conformemente all'articolo 83 del regolamento (UE) n. 536/2014 comunicano, nell'ambito del gruppo di coordinamento e consultivo per le sperimentazioni cliniche, le eventuali preoccupazioni relative al funzionamento delle valutazioni coordinate della sicurezza ricevute dai rispettivi Stati membri designanti, dagli Stati membri responsabili della valutazione della sicurezza o dal pubblico.

2. Il gruppo di coordinamento e consultivo per le sperimentazioni cliniche esamina e affronta a tempo debito le preoccupazioni relative al funzionamento della valutazione coordinata della sicurezza.

Articolo 13

Controlli dell'Unione

La Commissione può effettuare controlli dell'Unione conformemente all'articolo 79, paragrafo 1, lettera a), del regolamento (UE) n. 536/2014 al fine di verificare se uno Stato membro vigila correttamente sulla conformità alle norme per la valutazione coordinata della sicurezza di cui all'articolo 44, paragrafo 2, del regolamento (UE) n. 536/2014 e al presente regolamento.

CAPO IV

DISPOSIZIONI FINALI

Articolo 14

Tariffe

Gli Stati membri possono imporre una tariffa per lo svolgimento di attività di valutazione della sicurezza in qualità di Stato membro responsabile della valutazione della sicurezza e stabilire tariffe ridotte per sperimentazioni cliniche non commerciali conformemente all'articolo 86 del regolamento (UE) n. 536/2014.

Articolo 15

Entrata in vigore

Il presente regolamento entra in vigore il ventesimo giorno successivo alla pubblicazione nella *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea*.

Esso si applica a decorrere dal 31 gennaio 2022.

Il presente regolamento è obbligatorio in tutti i suoi elementi e direttamente applicabile in ciascuno degli Stati membri.

Fatto a Bruxelles, il 7 gennaio 2022

Per la Commissione
La presidente
Ursula VON DER LEYEN