KOMMISSIONENS GENOMFÖRANDEFÖRORDNING (EU) 2022/20

Av den 7 januari 2022

om tillämpningsföreskrifter för Europaparlamentets och rådets förordning (EU) nr 536/2014 vad gäller fastställande av regler och förfaranden för medlemsstaternas samarbete vid säkerhetsbedömningar av kliniska prövningar

(Text av betydelse för EES)

EUROPEISKA KOMMISSIONEN HAR ANTAGIT DENNA FÖRORDNING

med beaktande av fördraget om Europeiska unionens funktionssätt,

med beaktande av Europaparlamentets och rådets förordning (EU) nr 536/2014 av den 16 april 2014 om kliniska prövningar av humanläkemedel och om upphävande av direktiv 2001/20/EG ([1]), särskilt artikel 44.2, och

av följande skäl:

(1) I förordning (EU) nr 536/2014 fastställs en rättslig ram för kliniska prövningar av humanläkemedel i unionen för att säkerställa att försökspersonernas (*deltagarnas*) rättigheter, säkerhet och välbefinnande är skyddade, och att de data som genereras är tillförlitliga och robusta. Även om det övergripande ansvaret för deltagarnas säkerhet vilar på den kliniska prövningens sponsor, stöds den genom ytterligare tillsyn av medlemsstaterna, bland annat genom samarbetet mellan dem vid säkerhetsbedömningen av prövningsläkemedlen.

(2) Enligt artiklarna 42 och 43 i förordning (EU) nr 536/2014 ska sponsorn för en klinisk prövning rapportera misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar av prövningsläkemedel som används i den kliniska prövningen och varje år lämna in en säkerhetsrapport till Europeiska läkemedelsmyndigheten (*läkemedelsmyndigheten*) via den databas som avses i artikel 40.1 i den förordningen. Den information som rapporteras i enlighet med de bestämmelserna ska enligt artikel 44 i förordning (EU) nr 536/2014 vidarebefordras av läkemedelsmyndigheten till de berörda medlemsstaterna, som ska samarbeta vid bedömningen av den informationen, i tillämpliga fall tillsammans med den ansvariga etikkommittén.

(3) Att fastställa en ram genom att fastställa regler för medlemsstaternas samarbete vid bedömning av information och rapporter som lämnas in enligt artiklarna 42 och 43 i förordning (EU) nr 536/2014 stärker säkerhetsharmoniseringen och ökar kontrollen vid säkerhetstillsyn i unionen. Detta bör öka deltagarnas säkerhet under kliniska prövningar och bidra till mer robusta data om prövningsläkemedlens och de motsvarande aktiva substansernas säkerhetsprofil.

(4) Säkerhetstillsynen över aktiva substanser som används i prövningsläkemedel i kliniska prövningar som endast beviljats tillstånd i en medlemsstat (aktiva substanser som endast prövas i en medlemsstat), aktiva substanser i prövningsläkemedel som används som referens, inbegripet som placebo, och aktiva substanser som används i tilläggsläkemedel bör inte omfattas av denna förordning.

(5) För att medlemsstaterna ska kunna samarbeta på ett ändamålsenligt och effektivt sätt vid bedömning av information och rapporter som lämnas in enligt artiklarna 42 och 43 i förordning (EU) nr 536/2014 bör en medlemsstat utses för att för varje aktiv substans som används i prövningsläkemedel bedöma den informationen och de rapporterna (*säkerhetsbedömande medlemsstat*). Valet av säkerhetsbedömande medlemsstat bör grunda sig på en rättvis arbetsfördelning mellan medlemsstaterna och på befintlig sakkunskap om den aktiva substansen i fråga.

(6) Eftersom många aktiva substanser faller bort under utvecklingscykeln och endast en del av alla aktiva substanser prövas i flera medlemsstater i unionen, bör säkerhetsrelaterad information om en aktiv substans som endast prövas i en medlemsstat bedömas av den rapporterande medlemsstaten. Bedömningarna som görs av den rapporterande medlemsstaten bör registreras på ett sätt som säkerställer öppenhet och möjliggör kontinuitet om en aktiv substans som ursprungligen endast prövades i en medlemsstat senare prövas i flera medlemsstater, exempelvis genom att den

([1]) EUT L 158, 27.5.2014, s. 1.

kliniska prövningen utvidgas till en andra medlemsstat eller att en annan medlemsstat beviljar tillstånd för en klinisk prövning som omfattar samma aktiva substans. Om en aktiv substans som endast prövas i en medlemsstat blir en aktiv substans som prövas i flera medlemsstater bör den vara föremål för en samordnad säkerhetsbedömning.

(7) Valet av den första säkerhetsbedömande medlemsstaten för en aktiv substans för säkerhetssamarbete drivs av den rapporterande medlemsstaten, som avses i artikel 5 i förordning (EU) nr 536/2014, för den första kliniska prövningen som använder den aktiva substansen i unionen. Den rapporterande medlemsstaten bör välja en säkerhetsbedömande medlemsstat om mer än en medlemsstat, eller ingen medlemsstat, anmäler intresse för att bli säkerhetsbedömande medlemsstat för den aktiva substansen.

(8) De uppgifter som rör säkerhetsbedömningen bör fördelas proportionerligt mellan medlemsstaterna. Den arbetsbelastning som säkerhetstillsynen över en aktiv substans medför kan bland annat bero på befintlig kunskap om den aktiva substansens säkerhet samt riskanpassningar av screeningfrekvensen och omfattningen av bedömningarna.

(9) För att skapa en proportionerlig arbetsfördelning mellan medlemsstaterna bör det vara möjligt att på den ursprungliga säkerhetsbedömande medlemsstatens begäran överföra rollen som säkerhetsbedömande medlemsstat om den ursprungliga säkerhetsbedömande medlemsstaten inte längre är en berörd medlemsstat i någon klinisk prövning där den aktiva substansen används eller om dess roll som säkerhetsbedömande medlemsstat innebär en oproportionerligt hög arbetsbelastning jämfört med de andra medlemsstaternas arbetsbelastning. Det krävs däremot att kontinuiteten i säkerhetsbedömningen säkerställs under processen med att välja en ny säkerhetsbedömande medlemsstat.

(10) Säkerhetsbedömande medlemsstater bör bedöma information som lämnas in om misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar och information i årliga säkerhetsrapporter, som avses i artiklarna 42 och 43 i förordning (EU) nr 536/2014. Om säkerhetsrisker identifieras under bedömningen bör den säkerhetsbedömande medlemsstaten utarbeta allmänna rekommendationer om den aktiva substansens säkerhet till de rapporterande medlemsstaterna och de medlemsstater som berörs av kliniska prövningar som omfattar prövningsläkemedel som innehåller den aktiva substansen. Då kan de relevanta rapporterande medlemsstaterna och berörda medlemsstaterna vid behov vidta lämpliga och proportionerliga korrigerande åtgärder och andra säkerhetstillsynsåtgärder som rör den aktiva substansen.

(11) De rapporterande medlemsstaterna kan också överväga att låta den säkerhetsbedömande medlemsstaten delta i arbetet med att bedöma ansökningar om väsentliga ändringar av referenssäkerhetsinformationen som lämnas in i enlighet med artikel 16 i förordning (EU) nr 536/2014. Väsentliga ändringar av referenssäkerhetsinformationen kan påverka fastställandet av sannolikheten för allvarliga biverkningar och, som en konsekvens av det, rapporteringen av misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar. För att fastställa sannolikheten för allvarliga biverkningar av ett prövningsläkemedel bör det därför skapas en harmoniserad metod för säkerhetsbedömning som grundar sig på ett gemensamt referensdokument. Den rapporterande medlemsstaten och de berörda medlemsstaterna fortsätter att vara ansvariga för bedömningen av väsentliga ändringar av referenssäkerhetsinformationen.

(12) För att ytterligare stärka tillsynen och harmoniseringen och undvika att olika säkerhetsbedömande medlemsstater bedömer olika prövningsläkemedel som använder samma aktiva substans bör så långt som möjligt en och samma säkerhetsbedömande medlemsstat bedöma säkerheten hos alla prövningsläkemedel som innehåller samma aktiva substans, oavsett farmaceutisk form och styrka eller undersökt indikation, och oavsett om de används i flera kliniska prövningar som leds av en och samma eller olika sponsorer. Genom att samordna säkerhetsbedömningarna så att de görs efter aktiv substans snarare än efter prövningsläkemedel kan man undvika dubbelarbete och samtidigt

ge de säkerhetsbedömande medlemsstaterna tillräckligt med sammanhang för säkerhetsbedömningarna. Detta arbetssätt ligger också i linje med den relevanta riktlinjen från internationella konferensen om harmonisering av tekniska krav för registrering av humanläkemedel (ICH E2F) om säkerhetssammanställningar, där man rekommenderar att det görs en enda säkerhetssammanställning för en aktiv substans för att underlätta en övergripande analys.

(13) En riskbaserad metod bör användas för att fastställa frekvensen av screeningen av säkerhetsinformationen, omfattningen av bedömningen och tidsramarna för bedömning och rapportering. Riskanpassningar bör bero på vilken kunskap som finns om den aktiva substansens säkerhetsprofil. Exempelvis kan aktiva substanser med ett godkännande för försäljning i unionen screenas mer sällan än aktiva substanser utan godkännande.

(14) Relevanta informationssystem som förvaltas av läkemedelsmyndigheten, inbegripet informationssystemet för kliniska prövningar (CTIS), databasen Eudravigilance och EU:s *Medicinal Product Dictionary*, bör stödja medlemsstaternas samarbete vid bedömning av säkerheten hos aktiva substanser som används i prövningsläkemedel i kliniska prövningar. Detta skulle göra det möjligt att samordna information om och samarbete vid säkerhetsbedömningar av kliniska prövningar, vilket vore ett viktigt bidrag till att öka kunskapen om säkerheten hos läkemedel som planeras att föras in på eller redan finns tillgängliga på unionens marknad.

(15) Kommissionen bör ha möjlighet att kontrollera om medlemsstaterna korrekt utövar tillsyn över efterlevnaden av bestämmelserna om samordnad säkerhetsbedömning av information som lämnas i rapporter om misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar och i årliga säkerhetsrapporter.

(16) De åtgärder som föreskrivs i denna förordning är förenliga med yttrandet från ständiga kommittén för humanläkemedel, som inrättats genom Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG ([2]).

(17) Den här förordningen bör bli tillämplig samtidigt som förordning (EU) nr 536/2014.

HÄRIGENOM FÖRESKRIVS FÖLJANDE.

KAPITEL I

ALLMÄNNA BESTÄMMELSER

Artikel 1

Innehåll och tillämpningsområde

1. I denna förordning fastställs reglerna för medlemsstaternas samarbete vid

a) val av säkerhetsbedömande medlemsstat i enlighet med artikel 3,

b) bedömning av information som lämnats in om misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar och av information i årliga säkerhetsrapporter i enlighet med artiklarna 6 och 7,

c) utarbetande av rekommendationer till de rapporterande medlemsstaterna, som avses i artikel 5 i förordning (EU) nr 536/2014, och till de berörda medlemsstaterna, i syfte att lyfta säkerhetsrisker som identifieras under de bedömningar som avses i led b och föreslå korrigerande åtgärder och andra säkerhetstillsynsåtgärder som rör den aktiva substansen,

([2]) Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG av den 6 november 2001 om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel (EGT L 311, 28.11.2001, s. 67).

d) deltagande av den säkerhetsbedömande medlemsstaten i bedömningen av väsentliga ändringar av referenssäkerhetsinformationen i enlighet med artiklarna 5.1 c och 9.2 c,

e) samordning mellan de rapporterande medlemsstaterna och de berörda medlemsstaterna vid genomförande av rekommenderade korrigerande och riskreducerande åtgärder i enlighet med artikel 8,

f) samarbete mellan säkerhetsbedömande medlemsstater, rapporterande medlemsstater och berörda medlemsstater vid kliniska prövningar som använder samma aktiva substans, i enlighet med artiklarna 5, 8 och 9.

2. Denna förordning är tillämplig på alla aktiva substanser som används i prövningsläkemedel i kliniska prövningar som beviljats tillstånd i minst två medlemsstater i enlighet med artikel 8 i förordning (EU) nr 536/2014, oavsett om den kliniska prövningen i fråga beviljats tillstånd enligt den förordningen eller ursprungligen enligt direktiv 2001/20/EG ([3]) och därefter enligt förordning (EU) nr 536/2014.

3. Denna förordning är inte tillämplig på aktiva substanser som endast prövas i en medlemsstat, aktiva substanser i prövningsläkemedel som används som referensläkemedel, inbegripet som placebo, eller aktiva substanser som används i tilläggsläkemedel.

Artikel 2

Definitioner

1. I denna förordning ska definitionerna av *läkemedel*, *aktiv substans* och *biverkning* i artikel 1.2, 1.3a och 1.11 i direktiv 2001/83/EG gälla.

2. I denna förordning gäller dessutom följande definitioner:

a) *multinationell klinisk prövning*: klinisk prövning för vilken sponsorn lämnat in en ansökan till mer än en medlemsstat via EU-portalen.

b) *referenssäkerhetsinformation*: den säkerhetsinformation som ingår i den senaste godkända versionen av ansökan och som används av sponsorn för att fastställa sannolikheten för biverkningar.

c) *säkerhetsbedömande medlemsstat*: den medlemsstat som bedömer den information som lämnas in om misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar i enlighet med artikel 42 i förordning (EU) nr 536/2014 och informationen i de årliga säkerhetsrapporter som lämnas in i enlighet med artikel 43 i den förordningen, för kliniska prövningar som omfattar prövningsläkemedel som innehåller samma aktiva substans, oavsett farmaceutisk form och styrka eller undersökt indikation, och oavsett om de används i en eller flera kliniska prövningar som leds av en och samma eller olika sponsorer.

d) *samordnande säkerhetsbedömande medlemsstat*: den säkerhetsbedömande medlemsstat som samordnar säkerhetsbedömningarna för olika aktiva substanser i en klinisk prövning eller för flera kliniska prövningar som genomförs av flera säkerhetsbedömande medlemsstater.

e) *ny aktiv substans för säkerhetssamarbete*: aktiv substans som inte tidigare har använts i ett prövningsläkemedel i någon klinisk prövning som beviljats tillstånd i unionen enligt förordning (EU) nr 536/2014 och därför inte har någon utsedd säkerhetsbedömande medlemsstat.

f) *säkerhetsrisk som rör ett prövningsläkemedel*: information om säkerheten hos ett prövningsläkemedel med potentiell negativ inverkan på dess nytta/riskförhållande eller med konsekvenser för folkhälsan.

([3]) Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/20/EG av den 4 april 2001 om tillnärmning av medlemsstaternas lagar och andra författningar rörande tillämpning av god klinisk sed vid kliniska prövningar av humanläkemedel (EGT L 121, 1.5.2001, s. 34).

g) *aktiv substans som endast prövas i en medlemsstat*: aktiv substans som används i ett prövningsläkemedel i en eller flera kliniska prövningar som endast beviljats tillstånd i en medlemsstat.

h) *aktiv substans som prövas i flera medlemsstater*: aktiv substans som används i ett prövningsläkemedel i en eller flera kliniska prövningar som beviljats tillstånd i mer än en medlemsstat.

i) *screening av misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar*: systematisk identifiering av misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar som kräver en bedömning som leder till ett beslut om behovet av att underrätta de rapporterande medlemsstaterna och de berörda medlemsstaterna.

KAPITEL II

SAMORDNAD SÄKERHETSBEDÖMNING

Artikel 3

Val av säkerhetsbedömande medlemsstat

1. En säkerhetsbedömande medlemsstat ska väljas för varje aktiv substans som används i kliniska prövningar som beviljats tillstånd i unionen i enlighet med förordning (EU) nr 536/2014, i följande situationer:

a) Sponsorn lämnar in en ansökan om tillstånd för klinisk prövning med en ny aktiv substans för säkerhetssamarbete till mer än en medlemsstat i enlighet med artikel 5 eller 11 i förordning (EU) nr 536/2014 och minst två medlemsstater beviljar tillstånd för den kliniska prövningen i enlighet med artikel 8 i den förordningen.

b) En väsentlig ändring som innebär tillägg av en ny aktiv substans för säkerhetssamarbete i en klinisk prövning beviljas tillstånd i minst två berörda medlemsstater i enlighet med artiklarna 19 respektive 23 i förordning (EU) nr 536/2014.

c) En aktiv substans som endast prövas i en medlemsstat blir en aktiv substans som prövas i flera medlemsstater.

2. I de situationer som beskrivs i punkt 1 a och b får varje medlemsstat, oavsett om den mottagit den ansökan som avses i de leden eller inte, inom sju dagar från det att den kliniska prövningen eller den väsentliga ändringen beviljats tillstånd i den andra berörda medlemsstaten anmäla intresse via de it-verktyg som beskrivs i artikel 11 om att bli säkerhetsbedömande medlemsstat. Om mer än en medlemsstat anmäler intresse ska den rapporterande medlemsstaten välja en säkerhetsbedömande medlemsstat inom fem dagar från slutet av den sjudagarsperiod som avses i första meningen, med beaktande av medlemsstaternas befintliga sakkunskap om den aktiva substansen och av rättvis arbetsfördelning mellan medlemsstaterna. Om ingen medlemsstat anmäler intresse ska den rapporterande medlemsstaten inom tolv dagar från det att den kliniska prövningen eller den väsentliga ändringen beviljats tillstånd i den andra berörda medlemsstaten utse en säkerhetsbedömande medlemsstat bland de berörda medlemsstaterna, med beaktande av rättvis arbetsfördelning mellan dem.

3. Om tillståndet för klinisk prövning eller för en väsentlig ändring som innebär tillägg av en aktiv substans i en klinisk prövning gäller en aktiv substans för vilken en säkerhetsbedömande medlemsstat redan har utsetts, ska den säkerhetsbedömande medlemsstaten också utses till säkerhetsbedömande medlemsstat för den nya eller ändrade kliniska prövningen, oavsett om ansökan har lämnats in av samma sponsor eller en annan sponsor. Detta gäller även om den befintliga säkerhetsbedömande medlemsstaten i) inte är en berörd medlemsstat för den kliniska prövningen, ii) har avslagit ansökan om klinisk prövning eller iii) har mottagit en sådan ansökan som avses i artikel 11 i förordning (EU) nr 536/2014 och som enbart gäller aspekter som omfattas av del I i utredningsrapporten, eller om iv) den kliniska prövningen inte längre pågår på dess territorium.

4. Om en aktiv substans som inte används i någon pågående klinisk prövning i unionen men som tidigare har haft en säkerhetsbedömande medlemsstat återinförs genom att tillstånd beviljas för en ny klinisk prövning eller för en väsentlig ändring av en klinisk prövning, ska den säkerhetsbedömande medlemsstaten utses till säkerhetsbedömande medlemsstat för den aktiva substansen i den nya eller ändrade kliniska prövningen.

5. Den rapporterande medlemsstaten för den kliniska prövningen ska på grundval av information som lämnas i enlighet med artikel 11.3 b kontrollera om det finns någon befintlig säkerhetsbedömande medlemsstat för de aktiva substanser som används i prövningsläkemedel i den kliniska prövningen. Om en säkerhetsbedömande medlemsstat redan har valts för den aktiva substansen ska den rapporterande medlemsstaten informera den om den kliniska prövningen omedelbart efter det att den kliniska prövningen beviljats tillstånd av minst en berörd medlemsstat i enlighet med artikel 8 i förordning (EU) nr 536/2014.

6. I den situation som beskrivs i punkt 1 c ska den nya rapporterande medlemsstaten vid behov underrätta den ursprungliga rapporterande medlemsstaten. Den ursprungliga rapporterande medlemsstaten ska inleda och tillämpa förfarandet för att välja en säkerhetsbedömande medlemsstat i enlighet med punkt 2 utan oskäligt dröjsmål efter det att den kliniska prövningen har beviljats tillstånd i den andra medlemsstaten.

7. Om en klinisk prövning innebär användning av flera prövningsläkemedel med olika nya aktiva substanser för säkerhetssamarbete ska den rapporterande medlemsstaten säkerställa att en säkerhetsbedömande medlemsstat utses för varje ny aktiv substans för säkerhetssamarbete i den kliniska prövningen.

8. Den säkerhetsbedömande medlemsstaten ska tilldelas den aktiva substansen och registreras av den rapporterande medlemsstaten senast tolv dagar efter det att en klinisk prövning som omfattar en ny aktiv substans för säkerhetssamarbete har beviljats tillstånd i en andra medlemsstat.

Artikel 4

Byte av säkerhetsbedömande medlemsstat

1. Om den säkerhetsbedömande medlemsstaten för en aktiv substans inte längre är en berörd medlemsstat i någon klinisk prövning där den aktiva substansen används, eller om en säkerhetsbedömande medlemsstat har en oproportionerlig arbetsbörda jämfört med andra medlemsstater, får den säkerhetsbedömande medlemsstaten inleda förfarandet för att välja en ny säkerhetsbedömande medlemsstat i enlighet med artikel 3.2. Förfarandet ska om möjligt inledas efter det att den säkerhetsbedömande medlemsstaten har lämnat in den slutliga bedömningsrapporten om den årliga säkerhetsrapporten.

Den säkerhetsbedömande medlemsstat som inleder det förfarande som avses i första stycket ska utföra de uppgifter som tilldelas den rapporterande medlemsstaten i artikel 3.2.

2. Varje medlemsstat kan när som helst erbjuda sig att ta över rollen som säkerhetsbedömande medlemsstat, förutsatt att den ursprungliga säkerhetsbedömande medlemsstaten samtycker till det.

3. När en ny säkerhetsbedömande medlemsstat utses enligt punkt 1 eller 2 ska den ursprungliga säkerhetsbedömande medlemsstaten utan oskäligt dröjsmål registrera den nya säkerhetsbedömande medlemsstaten i de informationssystem som avses i artikel 11 för varje relevant klinisk prövning.

4. I de situationer som avses i punkterna 1 och 2 ska den ursprungliga säkerhetsbedömande medlemsstaten fortsätta utföra sina uppgifter tills alla slutliga rapporter och all slutlig dokumentation som rör säkerhetsbedömningen, inbegripet bedömningsrapporten om den senaste årliga säkerhetsrapporten, har lämnats in och den nya säkerhetsbedömande medlemsstaten har registrerats i de informationssystem som avses i artikel 11 i enlighet med punkt 3.

5. Genom undantag från punkt 4 ska den ursprungliga säkerhetsbedömande medlemsstaten ha möjlighet att avsäga sig uppdraget med omedelbar verkan utan att avsluta de pågående bedömningarna och utan att lämna in dithörande rapporter och dokumentation, förutsatt att den nya säkerhetsbedömande medlemsstaten samtycker till det.

Artikel 5

Den säkerhetsbedömande medlemsstatens roll och uppgifter

1. Den säkerhetsbedömande medlemsstaten ska ha följande uppgifter vad gäller den tilldelade aktiva substansen som ingår i prövningsläkemedel som används i kliniska prövningar som beviljats tillstånd i unionen:

a) Screena och bedöma information om alla misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar som rapporteras i databasen Eudravigilance i enlighet med artikel 42 i förordning (EU) nr 536/2014, oavsett om de uppstått i medlemsstater eller tredjeländer, liksom information i årliga säkerhetsrapporter, i enlighet med artiklarna 6 och 7 och enligt en riskbaserad metod.

b) På grundval av de bedömningar som avses i led a identifiera säkerhetsrisker som rör den aktiva substansen och prövningsläkemedlet.

c) På den rapporterande medlemsstatens begäran stödja bedömningen av aspekter som rör referenssäkerhetsinformationen i den ursprungliga ansökan som avses i artiklarna 5 och 11 i förordning (EU) nr 536/2014 eller i en sådan ansökan om väsentlig ändring som avses i artikel 16 i den förordningen.

d) Av sponsorerna begära information som saknas eller behöver läggas till och som krävs för bedömningarna eller för samarbetet vid säkerhetsbedömningen.

e) Lämna in bedömningsrapporter och annan dokumentation som rör säkerhetsbedömningen i enlighet med artiklarna 6, 7 och 11 för att säkerställa att alla rapporterande medlemsstater och berörda medlemsstater får lämplig information om kliniska prövningar där samma aktiva substans används.

f) I enlighet med artikel 8 utarbeta och lägga fram rekommendationer till de rapporterande medlemsstaterna och de berörda medlemsstaterna om den aktiva substansens säkerhet, så att korrigerande åtgärder och andra säkerhetstillsynsåtgärder som rör den aktiva substansen kan vidtas vid behov.

g) På de rapporterande medlemsstaternas eller berörda medlemsstaternas begäran bistå i alla ytterligare säkerhetsfrågor som rör den aktiva substansen i fråga.

2. Den säkerhetsbedömande medlemsstaten ska utföra sina uppgifter fram till dess att tre månader har gått sedan den sista kliniska prövningen med den aktiva substansen avslutats i alla berörda medlemsstater. Den ska utan oskäligt dröjsmål lämna in den slutliga bedömningsrapporten om den sista årliga säkerhetsrapporten för den aktiva substansen.

3. Om så föreskrivs i den säkerhetsbedömande medlemsstatens nationella lagstiftning ska de ansvariga etikkommittéerna delta i de säkerhetsbedömningar som görs av den säkerhetsbedömande medlemsstaten.

Artikel 6

Screening och bedömning av misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar

1. Den screening av databasen Eudravigilance som avses i artikel 5.1 a ska ske minst var 15:e kalenderdag.

2. För prövningsläkemedel som är godkända för försäljning i unionen får den säkerhetsbedömande medlemsstaten besluta att minska den screeningfrekvens som avses i punkt 1 till minst var 30:e kalenderdag.

3. Om det krävs med hänsyn till kunskapsläget rörande den aktiva substansens säkerhetsprofil eller i vilken mån användningen av den aktiva substansen avviker från normal klinisk praxis, ska den säkerhetsbedömande medlemsstaten tillämpa en högre screeningfrekvens än den som fastställs i punkterna 1 och 2. Den säkerhetsbedömande medlemsstaten ska registrera resultat av och datum för screeningen i de informationssystem som avses i artikel 11.

4. Om screeningen av de rapporterade misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningarna visar på säkerhetsrisker med den aktiva substansen, ska den säkerhetsbedömande medlemsstaten

a) bedöma informationen om de misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningarna och lämna in en inledande bedömning så snart som möjligt, dock senast 15 dagar efter screeningen,

b) uppdatera den inledande bedömningen så snart som möjligt efter det att ytterligare information från sponsorn blivit tillgänglig i enlighet med artikel 42.2 i förordning (EU) nr 536/2014 eller i enlighet med artikel 5.1 d i den här förordningen,

c) utan oskäligt dröjsmål underrätta alla rapporterande medlemsstater och medlemsstater som berörs av kliniska prövningar som omfattar den aktiva substansen om de identifierade säkerhetsriskerna som rör ett prövningsläkemedel.

Det inlämnande och den spridning av bedömningen som avses i leden a och b samt den underrättelse som avses i led c ska ske via de informationssystem som avses i artikel 11.

5. Den säkerhetsbedömande medlemsstaten ska öka omfattningen av och minska tidsramarna för den bedömning som avses i punkt 4 om det är nödvändigt med hänsyn till säkerhetsrisken för deltagare i en klinisk prövning.

6. Om ytterligare information begärs enligt artikel 5.1 d i samband med bedömningen av misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar, och sponsorn inte bekräftar mottagandet av begäran om information inom i) den tidsfrist som fastställs av den säkerhetsbedömande medlemsstaten eller ii) sju dagar efter det att begäran skickades, beroende på vilken tidpunkt som infaller senast, ska den säkerhetsbedömande medlemsstaten underrätta alla rapporterande medlemsstater och alla medlemsstater som berörs av en klinisk prövning där den aktiva substansen används så att de kan överväga att vidta korrigerande åtgärder i enlighet med artikel 77 i förordning (EU) nr 536/2014.

7. Om den säkerhetsbedömande medlemsstaten på grundval av sin bedömning anser att det är nödvändigt, ska den lägga fram allmänna rekommendationer om den aktiva substansens säkerhet till de rapporterande medlemsstaterna och de berörda medlemsstaterna så att de kan vidta korrigerande åtgärder och andra säkerhetstillsynsåtgärder som rör den aktiva substansen.

Artikel 7

Bedömning av de årliga säkerhetsrapporterna

1. Vid bedömningen av de årliga säkerhetsrapporterna ska den säkerhetsbedömande medlemsstaten

a) bedöma informationen i alla årliga säkerhetsrapporter som rör användning av den aktiva substansen i kliniska prövningar som beviljats tillstånd i unionen, oavsett farmaceutisk form och styrka eller undersökt indikation, och oavsett om den aktiva substansen används i flera kliniska prövningar som leds av olika sponsorer eller inte,

b) begära ytterligare information enligt artikel 5.1 d från sponsorer och bedöma deras svar; om en sponsor inte lämnar informationen inom den tidsfrist som fastställs i begäran ska den säkerhetsbedömande medlemsstaten informera relevanta rapporterande medlemsstater och berörda medlemsstater så att de kan överväga att vidta korrigerande åtgärder i enlighet med artikel 77 i förordning (EU) nr 536/2014,

c) lämna in den slutliga bedömningsrapporten i de informationssystem som avses i artikel 11 inom 42 dagar från det att den senaste årliga säkerhetsrapporten lämnats in eller, om ytterligare information begärs enligt led b, inom högst 84 dagar från det att den senaste årliga säkerhetsrapporten lämnats in,

d) vid behov lyfta säkerhetsrisker som identifierats under bedömningen, utarbeta rekommendationer om korrigerande åtgärder och andra säkerhetstillsynsåtgärder som rör den aktiva substansen samt sprida dem till de rapporterande medlemsstaterna och de berörda medlemsstaterna.

2. Den säkerhetsbedömande medlemsstaten får öka omfattningen av och minska tidsramarna för den bedömning som avses i punkt 1 om det krävs med hänsyn till säkerhetsrisken för deltagare i en klinisk prövning. Vid bedömningen ska den säkerhetsbedömande medlemsstaten beakta om prövningsläkemedlet eller den aktiva substansen har ett godkännande för försäljning, kunskapsläget rörande den aktiva substansens säkerhetsprofil och i vilken mån användningen av den aktiva substansen avviker från normal klinisk praxis.

3. Om sponsorn endast lämnar in en årlig säkerhetsrapport som särskilt avser en viss klinisk prövning som omfattar flera prövningsläkemedel enligt artikel 43.2 i förordning (EU) nr 536/2014, ska den årliga säkerhetsrapporten genom undantag från punkt 1 bedömas av den rapporterande medlemsstaten för den kliniska prövningen i fråga. De säkerhetsbedömande medlemsstaterna för de aktiva substanser som ingår i dessa prövningsläkemedel ska på begäran av den rapporterande medlemsstaten stödja denna vid bedömningen. Den rapporterande medlemsstaten ska lämna in en slutlig bedömningsrapport i de informationssystem som avses i artikel 11 och vid behov underrätta de berörda medlemsstaterna och alla ansvariga säkerhetsbedömande medlemsstater för den eller de aktiva substanser som ingår i de berörda prövningsläkemedlen om säkerhetsrisker.

Artikel 8

Rekommendationer om korrigerande åtgärder och andra säkerhetstillsynsåtgärder som rör den aktiva substansen

1. Om den säkerhetsbedömande medlemsstaten identifierar säkerhetsrisker som rör den aktiva substansen på andra sätt än genom den screening och bedömning som avses i artiklarna 6 och 7, får den lägga fram rekommendationer om korrigerande åtgärder och andra riskreducerande säkerhetstillsynsåtgärder till de rapporterande medlemsstaterna och de berörda medlemsstaterna.

2. Efter en rekommendation enligt artikel 6.7, artikel 7.1 d eller punkt 1 i den här artikeln bör de rapporterande medlemsstaterna för de kliniska prövningar som den aktiva substansen används i, samordna de åtgärder som ska vidtas för dessa kliniska prövningar med de berörda medlemsstaterna.

3. Berörda medlemsstater får när som helst vidta korrigerande åtgärder och andra säkerhetstillsynsåtgärder som rör den aktiva substansen på sitt territorium i enlighet med artikel 77 i förordning (EU) nr 536/2014.

Artikel 9

De berörda medlemsstaternas och de rapporterande medlemsstaternas roll i den samordnade säkerhetsbedömningen

1. De rapporterande medlemsstaterna och de berörda medlemsstaterna ska

a) stödja den säkerhetsbedömande medlemsstaten vid den samordnade säkerhetsbedömningen och ha möjlighet att kommentera och ställa frågor om bedömningarna,

b) ta vederbörlig hänsyn till säkerhetsrisker som rör ett prövningsläkemedel och sådana rekommendationer från den säkerhetsbedömande medlemsstaten som avses i artikel 8.2 i samband med kliniska prövningar som beviljats tillstånd på deras territorium,

c) informera den säkerhetsbedömande medlemsstaten om alla relevanta säkerhetsrisker som rör den aktiva substansen.

2. Den eller de rapporterande medlemsstaterna

a) ska informera befintliga säkerhetsbedömande medlemsstater när en ny klinisk prövning som omfattar samma aktiva substans beviljas tillstånd,

b) ska kontrollera om det finns någon befintlig säkerhetsbedömande medlemsstat för de aktiva substanser som används i en klinisk prövning och, om så inte är fallet, inleda och genomföra ett urvalsförfarande i enlighet med artikel 3.2; för att säkerställa kontinuitet i säkerhetsbedömningen ska den rapporterande medlemsstaten utföra den säkerhetsbedömande medlemsstatens uppgifter under urvalsprocessen,

c) får begära stöd från den säkerhetsbedömande medlemsstaten i enlighet med artikel 5.1 c för bedömning av ändringar av referenssäkerhetsinformationen, om den säkerhetsbedömande medlemsstaten inte är en medlemsstat som berörs av den kliniska prövningen.

3. Medlemsstaterna ska gemensamt ta fram en vägledning om god praxis med detaljerade förfaranden för säkerhetssamarbete, inbegripet tidsramar och innehåll i bedömningsrapporterna.

4. Medlemsstaterna får samordna och underlätta säkerhetsövervakning och säkerhetstillsyn som rör den aktiva substansen mellan olika kliniska prövningar.

Artikel 10

Samordnande säkerhetsbedömande medlemsstat

1. Om flera säkerhetsbedömande medlemsstater deltar i säkerhetsbedömningen får de utse en samordnande säkerhetsbedömande medlemsstat i samförstånd.

2. Den samordnande säkerhetsbedömande medlemsstaten ska vara ansvarig för att samordna de säkerhetsbedömningar som görs av de säkerhetsbedömande medlemsstaterna för aktiva substanser eller en farmakologisk klass av aktiva substanser. En samordnad säkerhetsbedömning som görs av flera säkerhetsbedömande medlemsstater ska respektera de ordinarie tidsramar för screening och bedömning som fastställs i artiklarna 6 och 7.

KAPITEL III

ÖVRIGA BESTÄMMELSER

Artikel 11

Informationssystem som stöder samarbete vid säkerhetsbedömningar

1. Läkemedelsmyndigheten ska i egenskap av förvaltare av databasen Eudravigilance, informationssystemet för kliniska prövningar (CTIS) och EU:s *Medicinal Product Dictionary* tillhandahålla informationssystem som stöder samarbete vid säkerhetsbedömningar och som har de funktioner som anges i punkt 3.

2. Läkemedelsmyndigheten, kommissionen och medlemsstaterna ska regelbundet utvärdera det tillgängliga stödet från informationssystemet, minst en gång per år, och vederbörlig hänsyn ska tas till resultaten vid underhåll och uppdatering av de informationssystem som avses i punkt 1.

3. De funktioner som utvecklas ska

a) stödja en sökbar förteckning över aktiva substanser som ingår i prövningsläkemedel som används i kliniska prövningar som beviljats tillstånd i berörda medlemsstater enligt förordning (EU) nr 536/2014,

b) göra det möjligt att registrera den säkerhetsbedömande medlemsstaten för en aktiv substans som ingår i prövningsläkemedel; om en ny säkerhetsbedömande medlemsstat utses för samma substans ska de tidigare säkerhetsbedömande medlemsstaterna framgå,

c) stödja en sökbar förteckning över olika aktiva substanser som ingår i prövningsläkemedel som används i kliniska prövningar, inbegripet den ansvariga säkerhetsbedömande medlemsstaten för aktiva substanser som prövas i flera medlemsstater, eller de rapporterande medlemsstaterna för aktiva substanser som endast prövas i en medlemsstat,

d) möjliggöra spårbar registrering och lagring av bedömningar av information som lämnas i rapporter om misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar och i årliga säkerhetsrapporter,

e) göra det möjligt för alla medlemsstater att få åtkomst till årliga säkerhetsrapporter, rapporter om misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar och de bedömningar som avses i led d,

f) möjliggöra kommunikation mellan medlemsstater och mellan medlemsstater och sponsorer,

g) informera om när en årlig säkerhetsrapport är försenad,

h) stödja screening av misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar, inbegripet tillhandahållande av på förhand fastställda rapporter,

i) vid behov stödja samarbete mellan medlemsstater vid bedömning av ändringar av referenssäkerhetsinformationen.

4. Dokumentation från den kliniska prövningen som är relevant för säkerhetsbedömningen ska göras tillgänglig för de säkerhetsbedömande medlemsstaterna, oavsett om de är berörda medlemsstater för den kliniska prövningen eller inte.

5. När den övergångsperiod som fastställs i artikel 98 i förordning (EU) nr 536/2014 löper ut ska läkemedelsmyndigheten tillsammans med medlemsstaterna och kommissionen ha utvecklat informationssystem som stöder det förfarande för att välja en säkerhetsbedömande medlemsstat som avses i artiklarna 3 och 4.

6. Kliniska prövningar där samma aktiva substans används ska identifieras i de informationssystem som avses i punkt 1 genom den EU-kod för aktiva substanser som avses i artikel 81.3 i förordning (EU) nr 536/2014.

Artikel 12

Rollen för den samordnande och rådgivande gruppen för kliniska prövningar i den samordnade säkerhetsbedömningen

1. De nationella kontaktpunkter som utsetts i enlighet med artikel 83 i förordning (EU) nr 536/2014 ska i den samordnande och rådgivande gruppen för kliniska prövningar informera om problem rörande hur de samordnade säkerhetsbedömningarna fungerar som har lyfts av de medlemsstater som har utsett dem, av de säkerhetsbedömande medlemsstaterna eller av allmänheten.

2. Den samordnande och rådgivande gruppen för kliniska prövningar ska i rätt tid utreda och hantera problem som rör hur den samordnade säkerhetsbedömningen fungerar.

Artikel 13

Unionskontroller

Kommissionen får göra unionskontroller i enlighet med artikel 79.1 a i förordning (EU) nr 536/2014 för att verifiera att en medlemsstat korrekt utövar tillsyn över efterlevnaden av bestämmelserna om samordnad säkerhetsbedömning i artikel 44.2 i förordning (EU) nr 536/2014 och i den här förordningen.

KAPITEL IV

SLUTBESTÄMMELSER

Artikel 14

Avgifter

Medlemsstaterna får ta ut en avgift när de bedriver säkerhetsbedömningsverksamhet i egenskap av säkerhetsbedömande medlemsstat och införa reducerade avgifter för icke-kommersiella kliniska prövningar i enlighet med artikel 86 i förordning (EU) nr 536/2014.

Artikel 15

Ikraftträdande

Denna förordning träder i kraft den tjugonde dagen efter det att den har offentliggjorts i *Europeiska unionens officiella tidning*.

Den ska tillämpas från och med den 31 januari 2022.

Denna förordning är till alla delar bindande och direkt tillämplig i alla medlemsstater.

Utfärdad i Bryssel den 7 januari 2022.

På kommissionens vägnar
Ursula VON DER LEYEN
Ordförande