

РЕГЛАМЕНТ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ (ЕС) 2022/20 НА КОМИСИЯТА**от 7 януари 2022 година****за определяне на правила за прилагането на Регламент (ЕС) № 536/2014 на Европейския парламент и на Съвета по отношение на установяването на правила и процедури за сътрудничеството на държавите членки при оценяването на безопасността на клиничните изпитвания****(текст от значение за ЕИП)**

ЕВРОПЕЙСКАТА КОМИСИЯ,

като взе предвид Договора за функционирането на Европейския съюз,

като взе предвид Регламент (ЕС) № 536/2014 на Европейския парламент и на Съвета от 16 април 2014 г. относно клиничните изпитвания на лекарствени продукти за хуманна употреба, и за отмяна на Директива 2001/20/ЕО ⁽¹⁾, и по-специално член 44, параграф 2 от него,

като има предвид, че:

- (1) С Регламент (ЕС) № 536/2014 се установява правната рамка за провеждането на клинични изпитвания на лекарствени продукти за хуманна употреба в Съюза, за да се гарантира, че правата на субектите („участниците“) и тяхната безопасност и благосъстояние са защитени, както и че генерираните данни са надеждни и устойчиви. По-специално, въпреки че цялостната отговорност за гарантиране на безопасността на участниците се носи от спонсора на клиничното изпитване, тя се подсилва допълнително от надзора от страна на държавите членки, включително чрез сътрудничеството им при оценяването на безопасността на изпитваните лекарствени продукти.
- (2) В членове 42 и 43 от Регламент (ЕС) № 536/2014 се предвижда спонсорът на клинично изпитване да докладва за подозирани неочаквани сериозни нежелани реакции спрямо изпитваните лекарствени продукти, използвани в клиничното изпитване, и да представя ежегодно на Европейската агенция по лекарствата („Агенцията“) доклади за безопасността, като използва базата данни, посочена в член 40, параграф 1 от същия регламент. Информацията, докладвана съгласно посочените разпоредби, трябва да се изпраща от Агенцията на засегнатите държави членки, които трябва да си сътрудничат при оценяването ѝ, с участието на отговорната комисия по етика, когато е целесъобразно, в съответствие с член 44 от Регламент (ЕС) № 536/2014.
- (3) Установяването на рамка чрез определяне на правилата за сътрудничество между държавите членки при оценяването на информацията и докладите, представени съгласно членове 42 и 43 от Регламент (ЕС) № 536/2014, засилва хармонизацията на безопасността и контрола върху надзора на безопасността в Съюза. По този начин следва да се повиши безопасността за участниците в клиничните изпитвания и да се допринесе за по-голямата устойчивост на данните по отношение на профила на безопасност на изпитваните лекарствени продукти и на техните съответни активни вещества.
- (4) Надзорът на безопасността на активни вещества, използвани като изпитвани лекарствени продукти в клинични изпитвания, разрешени само в една държава членка (активни вещества, използвани само в една държава), на активни вещества в изпитвани лекарствени продукти, използвани като референтни, включително като плацебо, и на активни вещества, използвани в допълнителни лекарствени продукти, следва да остане извън обхвата на настоящия регламент.
- (5) За да се гарантира ефективно и ефикасно сътрудничество между държавите членки при оценяването на информацията и докладите за всяко използвано в изпитваните лекарствени продукти активно вещество, представени съгласно членове 42 и 43 от Регламент (ЕС) № 536/2014, следва да бъде определяна държава членка, която да извършва оценка на тази информация и тези доклади („държава членка, оценяваща безопасността“) въз основа на справедливо разпределение на работата между държавите членки и на съществуващия експертен опит по отношение на даденото активно вещество.
- (6) Като се имат предвид значителната степен на отпадане на активните вещества по време на цикъла на разработване и фактът, че само част от тях ще бъдат изследвани в Съюза като активни вещества, използвани в няколко държави, докладващата държава членка следва да направи оценка на информацията, свързана с безопасността на активното вещество, използвано само в една държава. Тези оценки от докладващата държава членка следва да се документират

⁽¹⁾ ОВ L 158, 27.5.2014 г., стр. 1.

по начин, който гарантира прозрачност и дава възможност за приемственост, в случай че активно вещество, използвано първоначално само в една държава, започне да се използва в няколко държави, например когато клиничното изпитване бъде разширено към друга държава членка или когато друга държава членка е разрешила клинично изпитване, което включва същото активно вещество. След като активно вещество, използвано само в една държава, започне да се използва в няколко държави, то следва да подлежи на координирана оценка на безопасността.

- (7) Изборът на първата държава членка, оценяваща безопасността на дадено активно вещество, с оглед на сътрудничеството в областта на безопасността се ръководи от посочената в член 5 от Регламент (ЕС) № 536/2014 докладваща държава членка за първото клинично изпитване в Съюза, в което се използва това активно вещество. Докладващата държава членка следва да избере държавата членка, оценяваща безопасността, когато повече от една държава членка изрази интерес да изпълнява ролята на държава членка, оценяваща безопасността, за дадено активно вещество или когато нито една държава членка не изрази такъв интерес.
- (8) Задачите, свързани с оценяването на безопасността, следва да се разпределят пропорционално между държавите членки. Работното натоварване, свързано с надзора на безопасността на дадено активно вещество, може да зависи, наред с другото, от съществуващите познания за безопасността на активното вещество и адаптирането на риска по отношение на честотата на проверката и обхвата на оценките.
- (9) За да се поддържа пропорционално разпределение на работата между държавите членки в течение на времето, следва да бъде възможно прехвърляне на ролята на държава членка, оценяваща безопасността, по искане на държавата членка, извършила първоначалната оценка на безопасността, когато държавата членка, извършила първоначалната оценка на безопасността, вече не е засегната държава членка в клинично изпитване, включващо употребата на дадено активно вещество, или когато работното й натоварване, свързано с ролята на държава членка, оценяваща безопасността, стане несъразмерно голямо в сравнение с работното натоварване на другите държави членки. Въпреки това е необходимо да се осигури непрекъснатост на оценяването на безопасността във всеки един момент по време на процеса на повторен избор на държава членка, оценяваща безопасността.
- (10) Държавите членки следва да оценяват представената информация за подозирани неочаквани сериозни нежелани реакции и информацията, съдържаща се в годишните доклади за безопасността, посочени в членове 42 и 43 от Регламент (ЕС) № 536/2014. Когато в резултат на тези оценки възникнат опасения по отношение на безопасността, държавата членка, оценяваща безопасността, следва да изготви общи препоръки относно безопасността на активното вещество до докладващите държави членки и до държавите членки, засегнати от клинични изпитвания, които включват изпитвани лекарствени продукти, съдържащи това активно вещество. Това дава възможност на съответните докладващи държави членки и на засегнатите държави членки да предприемат подходящи и пропорционални коригиращи мерки и други действия за надзор на безопасността, свързани с активното вещество, когато това е необходимо.
- (11) Освен това докладващите държави членки могат да обмислят включването на държавата членка, оценяваща безопасността, в оценяването на заявленията за съществени промени на референтната информация относно безопасността, подадени в съответствие с член 16 от Регламент (ЕС) № 536/2014. Съществените промени в референтната информация относно безопасността могат да имат последици за определянето на очаквания характер на сериозните нежелани реакции, а в резултат на това — и за докладването на подозирани неочаквани сериозни нежелани реакции. Следователно, за да се определи очакваният характер на сериозните нежелани реакции по отношение на изпитван лекарствен продукт, е целесъобразно да се установи хармонизиран подход към оценяването на безопасността, като за основа се използва общ референтен документ. Докладващата държава членка и засегнатите държави членки остават отговорни за оценката на всяка съществена промяна на референтната информация относно безопасността.
- (12) За да се засилят допълнително надзорът и хармонизацията, както и за да се избегне възможността различни държави членки, извършващи оценка на безопасността, да оценяват различни изпитвани лекарствени продукти, в които се използва едно и също активно вещество, следва, когато е възможно, една държава членка, оценяваща безопасността, да оценява безопасността на всички изпитвани лекарствени продукти, съдържащи едно и също активно вещество, независимо от фармацевтичната форма и сила или от изследваното показание, както и независимо от това дали се

използват в няколко клинични изпитвания, управлявани от един и същ или от различни спонсори. Посредством такъв координиран подход към оценяването на безопасността въз основа на активното вещество, а не въз основа на изпитвания лекарствен продукт, се избягва дублирането на усилия и същевременно на държавите членки, оценяващи безопасността, се предоставя достатъчен контекст за оценките на безопасността. Този подход е в съответствие и с относимите насоки относно актуализиран доклад за безопасността на разработката, формулирани от Международната конференция по хармонизация на техническите изисквания при регистриране на лекарствени продукти за хуманна употреба (ICH E2F), в които се препоръчва изготвянето на един-единствен актуализиран доклад за безопасност за дадено активно вещество с цел насърчаване на всеобхватния анализ.

- (13) По отношение на честотата на проверките на информацията относно безопасността, обхвата на оценката на тази информация и сроковете за оценяване и докладване следва да се възприеме основан на риска подход. Адаптирането на риска следва да зависи от познаването на профила на безопасност на активното вещество. Например активните вещества с разрешение за търговия в Съюза могат да бъдат проверявани по-рядко в сравнение с неразрешените активни вещества.
- (14) Сътрудничеството между държавите членки при оценяването на безопасността на активните вещества, използвани като изпитвани лекарствени продукти в клинични изпитвания, следва да се подпомага чрез съответните информационни системи, които се управляват от Агенцията, включително чрез Информационната система за клинични изпитвания, базата данни EudraVigilance и речника на лекарствените продукти на ЕС. Това би дало възможност за интегриране на информацията относно оценяването на безопасността на клиничните изпитвания и за сътрудничество във връзка с това оценяване, което значително ще допринесе за по-доброто разбиране на безопасността на лекарствените продукти, които се планира да навлязат на пазара на Съюза или вече са налични на този пазар.
- (15) Комисията следва да разполага с възможност да контролира дали държавите членки осъществяват правилно надзор върху спазването на правилата, определени за координираното оценяване на безопасността на информацията, представена в докладите за подозирани неочаквани сериозни нежелани реакции и в годишните доклади за безопасността.
- (16) Мерките, предвидени в настоящия регламент, са в съответствие със становището на Постоянния комитет по лекарствените продукти за хуманна употреба, създаден с Директива 2001/83/ЕО на Европейския парламент и на Съвета ⁽²⁾,
- (17) Настоящият регламент следва да започне да се прилага едновременно с Регламент (ЕС) № 536/2014,

ПРИЕ НАСТОЯЩИЯ РЕГЛАМЕНТ:

ГЛАВА I

ОБЩИ РАЗПОРЕДБИ

Член 1

Предмет и приложно поле

1. С настоящия регламент се определят правилата за сътрудничество между държавите членки при:
 - а) избора на държавите членки, оценяващи безопасността, в съответствие с член 3;
 - б) оценяването на представената информация относно подозираните неочаквани сериозни нежелани реакции и на информацията, съдържаща се в годишните доклади за безопасността, в съответствие с членове 6 и 7;
 - в) разработването на препоръки за докладващите държави членки, посочени в член 5 от Регламент (ЕС) № 536/2014, и за засегнатите държави членки, насочени към преодоляване на опасенията по отношение на безопасността, произтичащи от оценките, посочени в буква б), и предлагане на коригиращи мерки и други действия за надзор на безопасността, свързани с активното вещество;

⁽²⁾ Директива 2001/83/ЕО на Европейския парламент и на Съвета от 6 ноември 2001 г. за утвърждаване на кодекс на Общността относно лекарствени продукти за хуманна употреба (ОВ L 311, 28.11.2001 г., стр. 67).

- г) участието на държавите членки, оценяващи безопасността, в оценяването на съществените промени на референтната информация относно безопасността в съответствие с член 5, параграф 1, буква в) и член 9, параграф 2, буква в);
- д) координацията между докладващите държави членки и засегнатите държави членки при прилагането на препоръчаните коригиращи мерки и действия за намаляване на риска в съответствие с член 8;
- е) сътрудничеството между държавите членки, оценяващи безопасността, докладващите държави членки и засегнатите държави членки при клинични изпитвания, в които се използва едно и също активно вещество, в съответствие с членове 5, 8 и 9.

2. Настоящият регламент се прилага за всички активни вещества, които се използват в изпитвани лекарствени продукти в клинични изпитвания, разрешени в поне две държави членки, в съответствие с член 8 от Регламент (ЕС) № 536/2014, независимо дали въпросното клинично изпитване е било разрешено съгласно посочения регламент или е било разрешено първоначално съгласно Директива 2001/20/ЕО на Европейския парламент и на Съвета ⁽³⁾, а впоследствие — съгласно Регламент (ЕС) № 536/2014.

3. Настоящият регламент не се прилага за активни вещества, използвани само в една държава, за активни вещества в изпитвани лекарствени продукти, използвани като референтни продукти, включително като плацебо, нито за активни вещества, използвани в допълнителни лекарствени продукти.

Член 2

Определения

1. За целите на настоящия регламент се прилагат определенията за „лекарствен продукт“, „активно вещество“ и „страничен ефект“, посочени съответно в член 1, точки 2, 3а и 11 от Директива 2001/83/ЕО.
2. За целите на настоящия регламент се прилагат също и следните определения:
 - а) „многонационално клинично изпитване“ означава клинично изпитване, за което спонсортът е подал досие на заявление до повече от една държава членка чрез портала на ЕС;
 - б) „референтна информация относно безопасността“ означава информацията относно безопасността, съдържаща се в последната одобрена версия на досието на клиничното изпитване, която служи като основа за определяне от страна на спонсора на очаквания характер на нежелана реакция;
 - в) „държава членка, оценяваща безопасността“ означава държавата членка, която оценява представената в съответствие с член 42 от Регламент (ЕС) № 536/2014 информация за подозирани неочаквани сериозни нежелани реакции и информацията, съдържаща се в годишните доклади за безопасността, представени в съответствие с член 43 от посочения регламент, относно клинични изпитвания, включващи изпитвани лекарствени продукти, които съдържат същото активно вещество, независимо от фармацевтичната форма и сила или от изследваното показание, както и независимо от това дали се използват в едно или в няколко клинични изпитвания, управлявани от един и същ или от различни спонсори;
 - г) „водеща държава членка, оценяваща безопасността“ означава държава членка, оценяваща безопасността, която координира оценките на безопасността за различни активни вещества в клинично изпитване или за няколко клинични изпитвания, извършвани от няколко държави членки, оценяващи безопасността;
 - д) „ново активно вещество за целите на сътрудничеството в областта на безопасността“ означава активно вещество, което преди това не е било използвано в изпитван лекарствен продукт в клинично изпитване, разрешено в Съюза съгласно Регламент (ЕС) № 536/2014, и следователно за него не е определена държава членка, оценяваща безопасността;
 - е) „опасения по отношение на безопасността във връзка с изпитван лекарствен продукт“ означава информация относно безопасността на изпитвания лекарствен продукт, имаща потенциално отрицателно въздействие върху съотношението между ползата и риска от продукта или последици с оглед на общественото здраве;

⁽³⁾ Директива 2001/20/ЕО на Европейския парламент и на Съвета от 4 април 2001 г. относно сближаване на законовите, подзаконовите и административните разпоредби на държавите членки относно прилагането на добрата клинична практика при провеждането на клинични изпитвания на лекарствени продукти за чованна употреба (ОВ L 121, 1.5.2001 г., стр. 34).

- ж) „активно вещество, използвано само в една държава“ означава активно вещество, което се използва в изпитван лекарствен продукт в клинично(-и) изпитване(-ия), разрешено(-и) само в една държава членка;
- з) „активно вещество, използвано в няколко държави“ означава активно вещество, което се използва в изпитван лекарствен продукт в клинично(-и) изпитване(-ия), разрешено(-и) в повече от една държава членка;
- и) „проверка на подозирани неочаквани сериозни нежелани реакции“ означава системното идентифициране на подозирани неочаквани сериозни нежелани реакции, за които се изисква оценка, която води до вземане на решение относно необходимостта от уведомяване на докладващите държави членки и на засегнатите държави членки.

ГЛАВА II

КООРДИНИРАНО ОЦЕНЯВАНЕ НА БЕЗОПАСНОСТТА

Член 3

Избор на държавата членка, оценяваща безопасността

1. За всяко активно вещество, използвано в клинични изпитвания, разрешени в Съюза в съответствие с Регламент (ЕС) № 536/2014, се избира държава членка, оценяваща безопасността, във всяка от следните ситуации:

- а) спонсорът подава досие на заявление, в съответствие с член 5 или 11 от Регламент (ЕС) № 536/2014, до повече от една държава членка за разрешение за клинично изпитване с ново активно вещество за целите на сътрудничеството в областта на безопасността и най-малко две държави членки разрешават това клинично изпитване в съответствие с член 8 от посочения регламент;
- б) разрешава се съществена промяна, с която към клинично изпитване се добавя ново активно вещество за целите на сътрудничеството в областта на безопасността, в най-малко две засегнати държави членки съгласно съответно членове 19 и 23 от Регламент (ЕС) № 536/2014;
- в) активно вещество, използвано само в една държава, става активно вещество, използвано в няколко държави.

2. В ситуациите, описани в параграф 1, букви а) и б), всяка държава членка, независимо дали е получила заявлението, посочено във въпросните букви, може да изрази интерес чрез ИТ инструментите, описани в член 11, да поеме ролята на държава членка, оценяваща безопасността, в срок от 7 дни след разрешаването на клиничното изпитване или на съществената промяна във втората засегната държава членка. Ако повече от една държава членка изрази интерес, докладващата държава членка избира държавата членка, оценяваща безопасността, в срок от 5 дни от края на седемдневния срок, посочен в първото изречение, като взема предвид съществуващия експертен опит на държавите членки във връзка с активното вещество и справедливото разпределение на работното натоварване между тях. Ако никоя държава членка не изрази интерес, в срок от 12 дни след разрешаването на клиничното изпитване или на съществената промяна във втората засегната държава членка докладващата държава членка определя държавата членка, оценяваща безопасността, измежду засегнатите държави членки, като взема предвид справедливото разпределение на работната натовареност между тях.

3. Когато разрешаването на клинично изпитване или на съществена промяна, с която се добавя активно вещество към клинично изпитване, се отнася до активно вещество, за което вече е определена държава членка, оценяваща безопасността, тази държава членка се определя като държава членка, оценяваща безопасността, и за новото или измененото клинично изпитване, независимо дали заявлението е подадено от същия или от друг спонсор. Това се прилага и когато определената държава членка, оценяваща безопасността, i) не е засегната държава членка за клиничното изпитване, ii) е отхвърлила заявлението за клинично изпитване и iii) е получила заявление, ограничено само до аспектите, обхванати от част I от доклада за оценка, посочен в член 11 от Регламент (ЕС) № 536/2014, както и iv) когато клиничното изпитване вече не се провежда на нейната територия.

4. Когато активно вещество, което не се използва в текущи клинични изпитвания в Съюза, но за него в миналото е била определена държава членка, оценяваща безопасността, бъде повторно въведено чрез разрешение за ново клинично изпитване или за съществена промяна на клинично изпитване, тази държава членка, оценяваща безопасността, се определя като държава членка, оценяваща безопасността, за това активно вещество в новото или измененото клинично изпитване.

5. Докладващата държава членка за клиничното изпитване проверява дали съществува държава членка, оценяваща безопасността, за всяко активно вещество, използвано в изпитваните лекарствени продукти в клиничното изпитване, въз основа на информацията, предоставена в съответствие с член 11, параграф 3, буква б). Ако за това активно вещество вече е избрана държава членка, оценяваща безопасността, докладващата държава членка я информира за това клинично изпитване незабавно след разрешаването му от поне една засегната държава членка в съответствие с член 8 от Регламент (ЕС) № 536/2014.

6. В ситуацията, описана в параграф 1, буква в), новата докладваща държава членка уведомява, когато е необходимо, първоначалната докладваща държава членка. Първоначалната докладваща държава членка започва и прилага в съответствие с параграф 2 процедурата за избор с цел определяне на държавата членка, оценяваща безопасността, своевременно след разрешаването на клиничното изпитване във втората държава членка.

7. Когато дадено клинично изпитване включва използването на няколко изпитвани лекарствени продукта с различни нови активни вещества за целите на сътрудничеството в областта на безопасността, докладващата държава членка следи за всяко ново активно вещество за целите на сътрудничеството в областта на безопасността в това клинично изпитване да бъде определена държава членка, оценяваща безопасността.

8. Оценяването на безопасността на активното вещество се възлага на държавата членка, оценяваща безопасността, и нейната идентичност се документира от докладващата държава членка не по-късно от 12 дни след уведомяването на втората държава членка за разрешаването на клинично изпитване, включващо ново активно вещество за целите на сътрудничеството в областта на безопасността.

Член 4

Промяна на държавата членка, оценяваща безопасността

1. Когато държавата членка, оценяваща безопасността на дадено активно вещество, вече не е засегната държава членка в клинично изпитване, което включва употребата на това активно вещество, или когато държава членка, оценяваща безопасността, има несъразмерно работното натоварване в сравнение с други държави членки, тя може да започне процедура за избор на нова държава членка, оценяваща безопасността, в съответствие с член 3, параграф 2. Тази процедура се стартира, ако е възможно, след като държавата членка, оценяваща безопасността, представи окончателния доклад за оценка на годишния доклад за безопасността.

Държавата членка, оценяваща безопасността, която започва процедурата, посочена в първа алинея, изпълнява задачите, възложени на докладващата държава членка в член 3, параграф 2.

2. Всяка държава членка може по всяко време да предложи доброволно да поеме ролята на държава членка, оценяваща безопасността, при условие че първоначалната държава членка, оценяваща безопасността, е съгласна с това.

3. Когато съгласно параграф 1 или 2 е определена нова държава членка, оценяваща безопасността, първоначалната държава членка, оценяваща безопасността, своевременно документира идентичността ѝ в информационните системи, посочени в член 11, за всяко съответно клинично изпитване.

4. В ситуацията, посочена в параграфи 1 и 2, първоначалната държава членка, оценяваща безопасността, продължава да изпълнява задачите си, докато не бъдат представени всички окончателни доклади и записи за оценка на безопасността, включително докладът за оценка на последния годишен доклад за безопасността, и докато новата държава членка, оценяваща безопасността, не бъде регистрирана в съответствие с параграф 3 в информационните системи, посочени в член 11.

5. Чрез дерогация от параграф 4 първоначалната държава членка, оценяваща безопасността, може да се оттегли незабавно, без да приключи текущите оценки и без да представи съответните доклади и записи от оценката, при условие че новата държава членка, оценяваща безопасността, даде своето съгласие за това.

Член 5

Роля и задачи на държавата членка, оценяваща безопасността

1. Държавата членка, оценяваща безопасността, има следните задачи по отношение на определеното за нея активно вещество, съдържащо се в изпитваните лекарствени продукти, които се използват в клинични изпитвания, разрешени в Съюза:
 - а) да извърши преглед и оценка на информацията за всички подозирани неочаквани сериозни нежелани реакции, докладвани в базата данни EudraVigilance в съответствие с член 42 от Регламент (ЕС) № 536/2014, независимо дали са възникнали в държавите членки или в трети държави, както и на информацията, съдържаща се в годишните доклади за безопасността, в съответствие с членове 6 и 7, като използва основан на риска подход;
 - б) да установи опасенията по отношение на безопасността, свързани с активното вещество и изпитвания лекарствен продукт, въз основа на оценките, посочени в буква а);
 - в) да подпомага, по искане на докладващата държава членка, извършването на оценката на аспектите, свързани с референтната информация относно безопасността в първоначалното заявление, посочено в членове 5 и 11 от Регламент (ЕС) № 536/2014, или в заявлението за съществена промяна, посочено в член 16 от същия регламент;
 - г) да изиска от спонсорите липсваща или допълнителна информация, която е необходима за оценките или за сътрудничеството при оценяването на безопасността;
 - д) да представи доклади за оценка и други записи, свързани с оценяването на безопасността, в съответствие с членове 6, 7 и 11, за да се гарантира, че всички докладващи държави членки и засегнати държави членки получават подходяща информация за клиничните изпитвания, при които се използва едно и също активно вещество;
 - е) да изготви и да представи на докладващите държави членки и на засегнатите държави членки препоръки по отношение на безопасността на активното вещество, така че при необходимост да може да се предприемат коригиращи мерки и други действия за надзор на безопасността, свързани с активното вещество, в съответствие с член 8;
 - ж) да оказва съдействие по всякакви допълнителни въпроси относно безопасността, свързани с конкретното активно вещество, когато такова съдействие бъде поискано от докладващите или от засегнатите държави членки.
2. Държавата членка, оценяваща безопасността, изпълнява задачите си до три месеца след края на последното клинично изпитване с активното вещество във всички засегнати държави членки. Тя представя своевременно окончателния доклад за оценка на последния годишен доклад за безопасността на активното вещество.
3. Отговорните комитети по етика участват в оценките на безопасността, извършвани от държавата членка, оценяваща безопасността, когато такова участие е предвидено в нейното национално законодателство.

Член 6

Проверка и оценка на подозирани неочаквани сериозни нежелани реакции

1. Проверката в базата данни EudraVigilance, посочена в член 5, параграф 1, буква а), се извършва най-малко веднъж на всеки 15 календарни дни.
2. По отношение на изпитваните лекарствени продукти с разрешение за търговия в Съюза държавата членка, оценяваща безопасността, може да реши да намали честотата на проверките, посочена в параграф 1, до най-малко веднъж на всеки 30 календарни дни.
3. Когато това е необходимо поради равнището на познания относно профила на безопасност на активното вещество или степента на отклонение при употребата на активното вещество от обичайната клинична практика, държавата членка, оценяваща безопасността, прилага по-висока честота на проверка от посочената в параграфи 1 и 2. Държавата членка, оценяваща безопасността, документира резултата и датата на проверката в информационните системи, посочени в член 11.

4. В случай че при проверката на докладваните подозирани неочаквани сериозни нежелани реакции възникнат опасения по отношение на безопасността на активното вещество, държавата членка, оценяваща безопасността:

- a) извършва оценка на информацията относно подозираните неочаквани сериозни нежелани реакции и представя първоначална оценка във възможно най-кратък срок, но не по-късно от 15 дни след проверката;
- б) актуализира първоначалната оценка възможно най-скоро след предоставянето на допълнителна информация от спонсора в съответствие с член 42, параграф 2 от Регламент (ЕС) № 536/2014 или в съответствие с член 5, параграф 1, буква г) от настоящия регламент;
- в) уведомява своевременно всички докладващи държави членки и държави членки, засегнати от клинични изпитвания, които включват въпросното активно вещество, за установените опасения по отношение на безопасността на изпитван лекарствен продукт.

Представянето и споделянето на оценката, посочена в букви а) и б), и уведомяването, посочено в буква в), се извършват чрез информационните системи, посочени в член 11.

5. Държавата членка, оценяваща безопасността, разширява обхвата на оценката, посочена в параграф 4, и съкращава сроковете за извършването ѝ, ако това се налага поради риск за безопасността на участниците в клинично изпитване.

6. Ако бъде изискана допълнителна информация съгласно член 5, параграф 1, буква г) в контекста на оценката на подозирани неочаквани сериозни нежелани реакции и спонсортът не потвърди получаването на искането за информация i) в срока, определен от държавата членка, оценяваща безопасността, или ii) в срок от 7 дни след изпращането на искането, според това коя от двете дати е по-късна, държавата членка, оценяваща безопасността, уведомява всички докладващи държави членки и държавите членки, засегнати от клинично изпитване, в което се използва активното вещество, за да бъде обмислено предприемането на коригиращи мерки в съответствие с член 77 от Регламент (ЕС) № 536/2014.

7. Когато държавата членка, оценяваща безопасността, счита това за необходимо въз основа на своята(-ите) оценка(-и), тя представя общи препоръки, свързани с безопасността на активното вещество, на докладващите държави членки и на засегнатите държави членки, като им дава възможност да предприемат коригиращи мерки и други действия за надзор на безопасността, свързани с активното вещество.

Член 7

Оценка на годишните доклади за безопасността

1. Когато оценява годишните доклади за безопасността, държавата членка, оценяваща безопасността:

- a) оценява информацията във всички годишни доклади за безопасността, свързани с употребата на активното вещество в клинични изпитвания, разрешени в Съюза, независимо от фармацевтичната форма и сила или от изследваното показание, както и независимо от това дали активното вещество се използва в няколко клинични изпитвания, управлявани от различни спонсори;
- б) изисква допълнителна информация съгласно член 5, параграф 1, буква г) от спонсорите и оценява техните отговори. Ако спонсортът не предостави информацията в срока, определен в искането, държавата членка, оценяваща безопасността, информира съответните докладващи държави членки и засегнатите държави членки, за да бъде обмислено предприемането на коригиращи мерки в съответствие с член 77 от Регламент (ЕС) № 536/2014;
- в) представя окончателния доклад за оценка в информационните системи, посочени в член 11, в срок от 42 дни след представянето на последния годишен доклад за безопасността или в срок от най-много 84 дни от представянето на последния годишен доклад за безопасността, ако е изискана допълнителна информация съгласно буква б);
- г) когато е необходимо, разглежда всички опасения по отношение на безопасността, установени по време на оценката, разработва препоръки за коригиращи мерки и други действия за надзор на безопасността, свързани с активното вещество, и ги съобщава на докладващите държави членки и на засегнатите държави членки.

2. Държавата членка, оценяваща безопасността, може да разшири обхвата на оценката, посочена в параграф 1, и да съкрати сроковете за извършването ѝ, ако това се налага поради риск за безопасността на участниците в клинично изпитване. При извършването на тази оценка държавата членка, оценяваща безопасността, взема предвид статуса на разрешението за търговия на изпитвания лекарствен продукт или активно вещество, равнището на познания относно профила на безопасност на активното вещество и степента на отклонение при употребата на активното вещество от обичайната клинична практика.

3. Чрез дерогация от параграф 1, когато спонсорът представя един-единствен годишен доклад за безопасността, който се отнася за едно клинично изпитване, което включва няколко изпитвани лекарствени продукта съгласно член 43, параграф 2 от Регламент (ЕС) № 536/2014, този годишен доклад за безопасността се оценява от докладващата държава членка по отношение на това конкретно клинично изпитване. По искане на докладващата държава членка държавата членка, оценяваща безопасността на активните вещества, включени в тези изпитвани лекарствени продукти, подпомага докладващата държава членка при извършването на тази оценка. Докладващата държава членка представя окончателен доклад за оценка в информационните системи, посочени в член 11, и при необходимост уведомява засегнатите държави членки и всяка отговорна държава членка, оценяваща безопасността, за опасенията по отношение на безопасността на активното(-ите) вещество(-а), включено(-и) в съответните изпитвани лекарствени продукти.

Член 8

Препоръки за коригиращи мерки и други действия за надзор на безопасността, свързани с активното вещество

1. Ако държавата членка, оценяваща безопасността, установи опасения по отношение на безопасността, свързани с активното вещество, въз основа на източници, различни от проверката и оценката, посочени в членове 6 и 7, тя може да представи на докладващите държави членки и на засегнатите държави членки препоръки за коригиращи мерки и други действия за намаляване на риска с цел надзор на безопасността.

2. След препоръка съгласно член 6, параграф 7, член 7, параграф 1, буква г) или параграф 1 от настоящия член докладващите държави членки за клиничните изпитвания, при които се използва активното вещество, следва да координират със засегнатите държави членки действията, които трябва да бъдат предприети по отношение на тези клинични изпитвания.

3. Засегнатите държави членки могат във всеки един момент да предприемат коригиращи мерки и други действия за надзор на безопасността, свързани с активното вещество на своята територия, в съответствие с член 77 от Регламент (ЕС) № 536/2014.

Член 9

Роля на засегнатите държави членки и докладващите държави членки при координираното оценяване на безопасността

1. Докладващите държави членки и засегнатите държави членки:

- а) подпомагат държавата членка, оценяваща безопасността, при координираното оценяване на безопасността и имат възможност да правят коментари и да повдигат въпроси относно оценките;
- б) вземат надлежно предвид опасенията по отношение на безопасността във връзка с изпитван лекарствен продукт и препоръките на държавата членка, оценяваща безопасността, посочена в член 8, параграф 2, в контекста на клиничното (-ите) изпитване(-ия), разрешено(-и) на тяхна територия;
- в) съобщават на държавата членка, оценяваща безопасността, всички съответни опасения по отношение на безопасността, свързани с активното вещество.

2. Докладващата(-ите) държава(-и) членка(-и):

- а) информира(т) определените държави членки, оценяващи безопасността, за разрешаването на ново клинично изпитване, включващо същото активно вещество;
- б) проверява(т) дали е определена държава членка, оценяваща безопасността, за всяко активно вещество, използвано в клинично изпитване, и ако няма такава държава, започва(т) и провежда(т) процедура за избор в съответствие с член 3, параграф 2. За да се осигури непрекъснатост на оценката на безопасността във всеки един момент, докладващата държава членка изпълнява задачите на държавата членка, оценяващата безопасността, по време на процеса на избор;

- в) може(могат) да поиска(т) подкрепа от държавата членка, оценяваща безопасността, за оценяването на промените в референтната информация относно безопасността, когато държавата членка, оценяваща безопасността, не е държава членка, засегната от клиничното изпитване, в съответствие с член 5, параграф 1, буква в).
3. Държавите членки разработват съвместно насоки за добри практики, в които се описват подробни процедури за сътрудничество в областта на безопасността, включително съответните срокове и съдържанието на докладите за оценка.
4. Държавите членки могат да координират и улесняват наблюдението и надзора на безопасността, свързани с активното вещество, по време на клиничните изпитвания.

Член 10

Водеща държава членка, оценяваща безопасността

1. Когато в оценяването на безопасността участват няколко държави членки, оценяващи безопасността, те могат да определят с консенсус водеща държава членка, оценяваща безопасността.
2. Водещата държава членка, оценяваща безопасността, отговаря за координирането на оценките на безопасността, извършвани от държавите членки, оценяващи безопасността на дадено активно вещество или на даден фармакологичен клас активни вещества. При координираното оценяване на безопасността, извършвано от няколко държави членки, оценяващи безопасността, се спазват стандартните срокове за проверка и оценка, определени в членове 6 и 7.

ГЛАВА III

ДРУГИ РАЗПОРЕДБИ

Член 11

Информационни системи в подкрепа на сътрудничеството при оценяването на безопасността

1. Агенцията, в ролята си на управител на базата данни EudraVigilance, на Информационната система за клинични изпитвания и на речника на лекарствени продукти на ЕС, предоставя информационните системи в подкрепа на сътрудничеството при оценяването на безопасността, които обхващат функциите, посочени в параграф 3.
2. Агенцията, Комисията и държавите членки извършват редовна оценка на наличната подкрепа чрез информационните системи най-малко веднъж годишно и констатациите им се вземат надлежно предвид при поддръжката и актуализирането на информационните системи, посочени в параграф 1.
3. С разработените функции:
- а) се поддържа позволяващ търсене списък на активните вещества, съдържащи се в изпитваните лекарствени продукти, използвани в клинични изпитвания, които са разрешени в съответните държави членки съгласно Регламент (ЕС) № 536/2014;
 - б) се дава възможност да се регистрират държавите членки, оценяващи безопасността, за дадено активно вещество, съдържащо се в изпитваните лекарствени продукти, включително да се запазват наименованията на предишните държави членки, оценяващи безопасността, когато за същото активно вещество бъде определена нова държава членка, оценяваща безопасността;
 - в) се поддържа позволяващ търсене списък на различните активни вещества, съдържащи се в изпитваните лекарствени продукти, използвани в клинични изпитвания, който включва идентичността на отговорните държави членки, оценяващи безопасността, за активните вещества, използвани в няколко държави, или, в случай на активни вещества, използвани само в една държава — на докладващите държави членки;
 - г) се дава възможност да се извършва проследимо записване и съхранение на оценките на информацията, представена в докладите за подозирани неочаквани сериозни нежелани реакции и в годишните доклади за безопасността;

- д) се дава възможност на всички държави членки да имат достъп до годишните доклади за безопасността, до докладите за подозирани неочаквани сериозни нежелани реакции и до оценките, посочени в буква г);
 - е) се дава възможност за комуникация между държавите членки и между държавите членки и спонсорите;
 - ж) се предоставя информация за това кога е забавено представянето на годишния доклад за безопасността;
 - з) се поддържа възможност за проверка на подозираните неочаквани сериозни нежелани реакции, включително за предоставяне на предварително определени доклади;
 - и) се подпомага сътрудничеството между държавите членки при оценката на промените в референтната информация относно безопасността, когато е необходимо.
4. Документацията от клиничните изпитвания, която е от значение за оценяването на безопасността, се предоставя на разположение на държавите членки, оценяващи безопасността, независимо дали са държави членки, засегнати от това клинично изпитване.
5. Агенцията, заедно с държавите членки и Комисията, разработва информационните системи в подкрепа на процедурата за първоначален и повторен избор на държава членка, оценяваща безопасността, посочена в членове 3 и 4, до края на преходния период, предвиден в член 98 от Регламент (ЕС) № 536/2014.
6. Клиничните изпитвания, при които се използва едно и също активно вещество, се идентифицират в информационните системи, посочени в параграф 1, въз основа на ЕС кода на активните вещества, посочен в член 81, параграф 3 от Регламент (ЕС) № 536/2014.

Член 12

Роля на Координационната и консултативна група по въпросите на клиничните изпитвания при координираното оценяване на безопасността

1. Националните звена за контакт, определени в съответствие с член 83 от Регламент (ЕС) № 536/2014, съобщават в рамките на Координационната и консултативна група по въпросите на клиничните изпитвания всички опасения, свързани с функционирането на координираните оценки на безопасността, които получават от определилите ги държави членки, от държавите членки, оценяващи безопасността, или от обществеността.
2. Координационната и консултативна група по въпросите на клиничните изпитвания проучва и разглежда своевременно опасенията, свързани с функционирането на координираното оценяване на безопасността.

Член 13

Проверки на нивото на Съюза

Комисията може да извършва проверки на нивото на Съюза в съответствие с член 79, параграф 1, буква а) от Регламент (ЕС) № 536/2014, за да провери дали дадена държава членка правилно контролира спазването на правилата, определени по отношение на координираната оценка на безопасността в член 44, параграф 2 от Регламент (ЕС) № 536/2014 и в настоящия регламент.

ГЛАВА IV

ЗАКЛЮЧИТЕЛНИ РАЗПОРЕДБИ

Член 14

Такси

Държавите членки могат да налагат такса, когато извършват дейности по оценяване на безопасността в качеството си на държава членка, оценяваща безопасността, и да въведат по-ниски такси за клинични изпитвания с нетърговска цел в съответствие с член 86 от Регламент (ЕС) № 536/2014.

*Член 15***Влизане в сила**

Настоящият регламент влиза в сила на двадесетия ден след деня на публикуването му в *Официален вестник на Европейския съюз*.

Той се прилага от 31 януари 2022 г.

Настоящият регламент е задължителен в своята цялост и се прилага пряко във всички държави членки.

Съставено в Брюксел на 7 януари 2022 година.

За Комисията

Председател

Ursula VON DER LEYEN
