

**REGLAMENTO DE EJECUCIÓN (UE) 2022/20 DE LA COMISIÓN****de 7 de enero de 2022****por el que se establecen disposiciones de aplicación del Reglamento (UE) n.º 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo en lo que respecta al establecimiento de normas y procedimientos para la cooperación de los Estados miembros en la evaluación de la seguridad de los ensayos clínicos****(Texto pertinente a efectos del EEE)**

LA COMISIÓN EUROPEA,

Visto el Tratado de Funcionamiento de la Unión Europea,

Visto el Reglamento (UE) n.º 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014, sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, y por el que se deroga la Directiva 2001/20/CE <sup>(1)</sup>, y en particular su artículo 44, apartado 2,

Considerando lo siguiente:

- (1) El Reglamento (UE) n.º 536/2014 establece el marco jurídico para la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano en la Unión con el fin de garantizar la protección de los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos de ensayo (en lo sucesivo, «participantes»), así como la fiabilidad y solidez de los datos obtenidos. En particular, si bien la responsabilidad general de garantizar la seguridad de los participantes recae en el promotor del ensayo clínico, esta se ve reforzada por la supervisión adicional por parte de los Estados miembros, en particular a través de su cooperación en la evaluación de la seguridad de los medicamentos en investigación.
- (2) Los artículos 42 y 43 del Reglamento (UE) n.º 536/2014 disponen que el promotor de un ensayo clínico debe notificar las sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas a los medicamentos en investigación utilizados en el ensayo clínico y presentar anualmente notificaciones de seguridad a la Agencia Europea de Medicamentos (en lo sucesivo, «Agencia») a través de la base de datos mencionada en el artículo 40, apartado 1, de dicho Reglamento. La Agencia remitirá la información notificada de conformidad con dichas disposiciones a los Estados miembros implicados, que cooperarán en la evaluación de esa información, con la intervención, en su caso, del comité ético responsable, con arreglo al artículo 44 del Reglamento (UE) n.º 536/2014.
- (3) La instauración de un marco mediante el establecimiento de normas para la cooperación entre los Estados miembros en la evaluación de la información y las notificaciones presentadas en virtud de los artículos 42 y 43 del Reglamento (UE) n.º 536/2014 refuerza la armonización de la seguridad y aumenta el control de la supervisión de la seguridad en la Unión. Cabe esperar que esto refuerce la seguridad de los participantes en ensayos clínicos y contribuya a mejorar la solidez de los datos respecto al perfil de seguridad de los medicamentos en investigación y sus correspondientes principios activos.
- (4) La supervisión de la seguridad de los principios activos utilizados como medicamentos en investigación en ensayos clínicos autorizados en un solo Estado miembro (principios activos mononacionales), los principios activos de los medicamentos en investigación utilizados como referencia, también como placebo, y los principios activos utilizados en medicamentos auxiliares debe quedar fuera del ámbito de aplicación del presente Reglamento.
- (5) Para garantizar una cooperación eficaz y eficiente entre los Estados miembros en la evaluación de la información y las notificaciones presentadas de conformidad con los artículos 42 y 43 del Reglamento (UE) n.º 536/2014 para cada principio activo utilizado en los medicamentos en investigación, debe designarse a un Estado miembro para que evalúe dichas notificaciones e información (en lo sucesivo, «Estado miembro encargado de evaluar la seguridad»), sobre la base de un reparto equitativo de la carga de trabajo entre los Estados miembros y de los conocimientos técnicos existentes sobre el principio activo en cuestión.
- (6) Teniendo en cuenta la considerable tasa de abandono de los principios activos a lo largo del ciclo de vida de desarrollo y que únicamente una parte de los principios activos se investigarán como principios activos plurinacionales en la Unión, la información relacionada con la seguridad de un principio activo mononacional debe ser evaluada por el Estado miembro notificante. Las evaluaciones efectuadas por el Estado miembro notificante

<sup>(1)</sup> DO L 158 de 27.5.2014, p. 1.

deben registrarse de manera que se garantice la transparencia y permita la continuidad en caso de que un principio activo originalmente mononacional pase a ser plurinacional, por ejemplo, mediante la ampliación del ensayo clínico a otro Estado miembro o cuando otro Estado miembro haya autorizado un ensayo clínico en el que intervenga el mismo principio activo. Una vez que un principio activo mononacional adquiera carácter plurinacional, debe beneficiarse de una evaluación coordinada de la seguridad.

- (7) La selección del primer Estado miembro encargado de evaluar la seguridad de un principio activo de cara a la cooperación en materia de seguridad viene determinada por el Estado miembro notificante, tal como se recoge en el artículo 5 del Reglamento (UE) n.º 536/2014, del primer ensayo clínico que utilice este principio activo en la Unión. El Estado miembro notificante debe seleccionar el Estado miembro encargado de evaluar la seguridad cuando más de un Estado miembro, o ningún Estado miembro, manifieste su interés en convertirse en el Estado miembro encargado de evaluar la seguridad de un principio activo.
- (8) Las tareas referentes a la evaluación de la seguridad deben distribuirse proporcionalmente entre los Estados miembros. La carga de trabajo asociada a la supervisión de la seguridad de un principio activo puede depender, entre otros factores, de los conocimientos existentes sobre la seguridad del principio activo y de las adaptaciones al riesgo en la frecuencia de los controles efectuados y el alcance de las evaluaciones.
- (9) Para mantener una distribución proporcionada del trabajo entre los Estados miembros a lo largo del tiempo, debe ser posible, a petición del Estado miembro encargado de evaluar la seguridad originalmente, transferir la función de evaluar la seguridad cuando dicho estado ya no esté implicado en ningún ensayo clínico que conlleve el uso de un principio activo o cuando la carga de trabajo asociada a su papel adquiera un volumen desproporcionadamente elevado en comparación con la carga de trabajo de los demás Estados miembros. No obstante, es necesario garantizar la continuidad de la evaluación de la seguridad en todo momento durante el nuevo proceso de selección del Estado miembro encargado de evaluar la seguridad.
- (10) Los Estados miembros encargados de evaluar la seguridad deben analizar la información presentada en el marco de las sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas y la información contenida en los informes anuales de seguridad a que se refieren los artículos 42 y 43 del Reglamento (UE) n.º 536/2014. Cuando el análisis de esta información plantee problemas de seguridad, el Estado miembro encargado de evaluar la seguridad debe preparar recomendaciones generales sobre la seguridad del principio activo para los Estados miembros notificantes y para los Estados miembros implicados en ensayos clínicos con medicamentos en investigación que contengan dicho principio activo. Esto permite a los correspondientes Estados miembros notificantes y a los Estados miembros implicados adoptar, cuando sea necesario, medidas correctoras adecuadas y proporcionadas y otras medidas para la supervisión de la seguridad en relación con el principio activo.
- (11) Además, los Estados miembros notificantes podrán considerar la posibilidad de que el Estado miembro encargado de evaluar la seguridad intervenga en la evaluación de las solicitudes de modificación sustancial de la información de seguridad de referencia, presentadas de conformidad con el artículo 16 del Reglamento (UE) n.º 536/2014. Las modificaciones sustanciales de la información de seguridad de referencia pueden tener implicaciones para la determinación del carácter «esperado» de reacciones adversas graves y, por ende, para la notificación de sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas. Para determinar el carácter «esperado» de reacciones adversas graves en relación con un medicamento en investigación, procede, por tanto, establecer un enfoque armonizado respecto a la evaluación de la seguridad utilizando como base un documento de referencia común. El Estado miembro notificante y los Estados miembros implicados seguirán siendo responsables de la evaluación de cualquier modificación sustancial de la información de seguridad de referencia.
- (12) A fin de reforzar más si cabe la supervisión y la armonización, así como para evitar que diferentes Estados miembros encargados de evaluar la seguridad evalúen distintos medicamentos en investigación que utilicen el mismo principio activo, siempre que sea posible, un único Estado miembro encargado de evaluar la seguridad debe evaluar la seguridad de todos los medicamentos en investigación que contengan el mismo principio activo, con independencia de su forma farmacéutica y dosis o indicación investigadas y de si se utilizan en varios ensayos clínicos gestionados

por el mismo promotor o por diferentes promotores. Este enfoque coordinado de la evaluación de la seguridad basado en el principio activo y no en el medicamento en investigación evita la duplicación de esfuerzos y, al mismo tiempo, proporciona a los Estados miembros encargados de evaluar la seguridad un contexto suficiente para sus evaluaciones de seguridad. Asimismo, este enfoque está en consonancia con las instrucciones para el informe sobre las actualizaciones en materia de seguridad del desarrollo de la Conferencia Internacional sobre Armonización de los requisitos técnicos para el registro de los medicamentos de uso humano (ICH E2F), que recomienda un único informe de actualización en materia de seguridad para un principio activo a fin de promover un análisis exhaustivo.

- (13) Debe adoptarse un enfoque basado en el riesgo en lo que respecta a la frecuencia del control de la información de seguridad, el alcance de su evaluación y los plazos de evaluación y notificación. Las adaptaciones de riesgo deben depender de los conocimientos sobre el perfil de seguridad del principio activo. Por ejemplo, los principios activos con autorización de comercialización en la Unión pueden ser analizados con menor frecuencia que los principios activos no autorizados.
- (14) Los sistemas de información pertinentes administrados por la Agencia —incluidos el sistema de información sobre los ensayos clínicos, la base de datos EudraVigilance y el diccionario de medicamentos de la UE— deben facilitar la cooperación de los Estados miembros en la evaluación de la seguridad de los principios activos utilizados como medicamentos en investigación en ensayos clínicos. Esto permitiría integrar la información sobre la evaluación de la seguridad de los ensayos clínicos y la cooperación en este ámbito, lo que contribuirá significativamente a reforzar los conocimientos sobre la seguridad de los medicamentos que se prevé comercializar o que ya están disponibles en el mercado de la Unión.
- (15) La Comisión debe poder controlar si los Estados miembros supervisan correctamente el cumplimiento de las normas establecidas para la evaluación coordinada de la seguridad de la información presentada en las notificaciones de sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas y en los informes anuales de seguridad.
- (16) Las medidas previstas en el presente Reglamento se ajustan al dictamen del Comité permanente de medicamentos de uso humano establecido por la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo (?).
- (17) El presente Reglamento debe ser aplicable a partir del mismo momento que el Reglamento (UE) n.º 536/2014.

HA ADOPTADO EL PRESENTE REGLAMENTO:

## CAPÍTULO I

### DISPOSICIONES GENERALES

#### *Artículo 1*

#### **Objeto y ámbito de aplicación**

1. El presente Reglamento establece las normas para la cooperación de los Estados miembros en relación con los aspectos siguientes:
  - a) la selección de los Estados miembros encargados de evaluar la seguridad de conformidad con el artículo 3;
  - b) la evaluación de la información presentada sobre sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas y de la información contenida en los informes anuales de seguridad de conformidad con los artículos 6 y 7;
  - c) la elaboración de recomendaciones para los Estados miembros notificantes a que se refiere el artículo 5 del Reglamento (UE) n.º 536/2014 y para los Estados miembros implicados, con el fin de abordar los problemas de seguridad derivados de las evaluaciones a que se refiere la letra b) y proponer medidas correctoras y otras medidas para la supervisión de la seguridad en relación con el principio activo;

(?) Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano (DO L 311 de 28.11.2001, p. 67).

- d) la participación de los Estados miembros encargados de evaluar la seguridad en la evaluación de las modificaciones sustanciales de la información de seguridad de referencia de conformidad con el artículo 5, apartado 1, letra c), y el artículo 9, apartado 2, letra c);
- e) la coordinación entre los Estados miembros notificantes y los Estados miembros implicados en la aplicación de las medidas correctoras recomendadas y las medidas de mitigación del riesgo de conformidad con el artículo 8;
- f) la cooperación entre los Estados miembros encargados de evaluar la seguridad, los Estados miembros notificantes y los Estados miembros implicados en ensayos clínicos que utilizan el mismo principio activo, de conformidad con los artículos 5, 8 y 9.

2. El presente Reglamento se aplica a todos los principios activos utilizados en medicamentos en investigación en el marco de ensayos clínicos autorizados en al menos dos Estados miembros, de conformidad con el artículo 8 del Reglamento (UE) n.º 536/2014, independientemente de que el ensayo clínico en cuestión haya sido autorizado con arreglo a dicho Reglamento o inicialmente con arreglo a la Directiva 2001/20/CE <sup>(3)</sup> y posteriormente al amparo del Reglamento (UE) n.º 536/2014.

3. El presente Reglamento no se aplica a los principios activos mononacionales, a los principios activos de los medicamentos en investigación utilizados como productos de referencia, incluso como placebo, ni a los principios activos utilizados en medicamentos auxiliares.

## Artículo 2

### Definiciones

- 1. A los efectos del presente Reglamento, se aplicarán las definiciones de «medicamento», «principio activo» («sustancia activa») y «reacción adversa» que figuran en el artículo 1, puntos 2, 3 bis y 11, respectivamente, de la Directiva 2001/83/CE.
- 2. A los efectos del presente Reglamento, se entenderá por:
  - a) «ensayo clínico multinacional»: un ensayo clínico para el que el promotor presentó un expediente de solicitud a más de un Estado miembro a través del portal de la UE;
  - b) «información de seguridad de referencia»: la información de seguridad incluida en la última versión aprobada del expediente del ensayo clínico, que sirve de base para determinar el carácter «esperado» de una reacción adversa por parte del promotor;
  - c) «Estado miembro encargado de evaluar la seguridad»: el Estado miembro que evalúa la información presentada como sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas de conformidad con el artículo 42 del Reglamento (UE) n.º 536/2014, así como la información contenida en los informes anuales de seguridad presentados de conformidad con el artículo 43 de dicho Reglamento, para los ensayos clínicos con medicamentos en investigación que contengan el mismo principio activo, con independencia de su forma farmacéutica y dosis o indicación investigadas y de si se utilizan en uno o varios ensayos clínicos gestionados por el mismo promotor o por diferentes promotores;
  - d) «Estado miembro principal encargado de evaluar la seguridad»: el Estado miembro encargado de evaluar la seguridad que coordina las evaluaciones de la seguridad de diferentes principios activos de un ensayo clínico o de varios ensayos clínicos realizadas por varios Estados miembros encargados de evaluar la seguridad;
  - e) «nuevo principio activo de cara a la cooperación en materia de seguridad»: principio activo que no se ha utilizado previamente en un medicamento en investigación en ningún ensayo clínico autorizado en la Unión con arreglo al Reglamento (UE) n.º 536/2014 y que, por ende, no tiene asignado un Estado miembro encargado de evaluar la seguridad;
  - f) «problema de seguridad relativo a un medicamento en investigación»: información sobre la seguridad de un medicamento en investigación con un posible impacto negativo en su relación beneficio-riesgo o con implicaciones para la salud pública;

<sup>(3)</sup> Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 4 de abril de 2001, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano (DO L 121 de 1.5.2001, p. 34).

- g) «principio activo mononacional»: principio activo utilizado en un medicamento en investigación en un ensayo o ensayos clínicos autorizados en un solo Estado miembro;
- h) «principio activo plurinacional»: principio activo utilizado en un medicamento en investigación en un ensayo o ensayos clínicos autorizados en más de un Estado miembro;
- i) «control de sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas»: la detección sistemática de sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas que requieran una evaluación que dé lugar a una decisión sobre la necesidad de notificar a los Estados miembros notificantes y a los Estados miembros implicados.

## CAPÍTULO II

### EVALUACIÓN COORDINADA DE LA SEGURIDAD

#### Artículo 3

#### **Selección del Estado miembro encargado de evaluar la seguridad**

1. Se seleccionará un Estado miembro encargado de evaluar la seguridad para cada principio activo que se utilice en ensayos clínicos autorizados en la Unión de conformidad con el Reglamento (UE) n.º 536/2014, en cada una de las situaciones siguientes:
  - a) el promotor presenta a más de un Estado miembro, de conformidad con los artículos 5 u 11 del Reglamento (UE) n.º 536/2014, un expediente de solicitud de autorización de un ensayo clínico con un nuevo principio activo de cara a la cooperación en materia de seguridad y al menos dos Estados miembros autorizan dicho ensayo clínico con arreglo al artículo 8 de dicho Reglamento;
  - b) se autoriza una modificación sustancial por la que se añade un nuevo principio activo de cara a la cooperación en materia de seguridad a un ensayo clínico en al menos dos Estados miembros implicados de conformidad con los artículos 19 y 23, respectivamente, del Reglamento (UE) n.º 536/2014;
  - c) un principio activo mononacional pasa a ser un principio activo plurinacional.
2. En las situaciones descritas en el apartado 1, letras a) y b), cualquier Estado miembro, haya recibido o no la solicitud mencionada en dichas letras a) y b), podrá manifestar su interés, a través de las herramientas informáticas descritas en el artículo 11, en convertirse en el Estado miembro encargado de evaluar la seguridad, en un plazo de siete días a partir de la autorización del ensayo clínico o de la modificación sustancial en el segundo Estado miembro implicado. Si más de un Estado miembro manifiesta su interés, el Estado miembro notificante seleccionará al Estado miembro encargado de evaluar la seguridad en un plazo de cinco días a partir del final del período de siete días mencionado en la primera frase, teniendo en cuenta los conocimientos técnicos existentes de los Estados miembros en relación con el principio activo y el reparto equitativo de la carga de trabajo entre ellos. En caso de que ningún Estado miembro manifieste interés, el Estado miembro notificante designará, en un plazo de doce días a partir de la autorización del ensayo clínico o de la modificación sustancial en el segundo Estado miembro implicado, al Estado miembro encargado de evaluar la seguridad de entre los Estados miembros implicados, teniendo en cuenta el reparto equitativo de la carga de trabajo entre ellos.
3. Cuando la autorización de un ensayo clínico o de una modificación sustancial por la que se añada un principio activo a un ensayo clínico se refiera a un principio activo respecto al cual ya se haya designado un Estado miembro encargado de evaluar la seguridad, dicho Estado miembro también será designado Estado miembro encargado de evaluar la seguridad para el ensayo clínico nuevo o modificado, con independencia de que la solicitud haya sido presentada por el mismo promotor o por otro. Esta disposición también se aplicará cuando el Estado miembro encargado de evaluar la seguridad existente: i) no sea un Estado miembro implicado respecto al ensayo clínico, ii) haya denegado la solicitud del ensayo clínico, y iii) haya recibido una solicitud limitada a aspectos que incluye la parte I del informe de evaluación a que se refiere el artículo 11 del Reglamento (UE) n.º 536/2014, y iv) cuando el ensayo clínico ya no se desarrolle en su territorio.
4. Cuando un principio activo que no se utilice en ningún ensayo clínico en curso en la Unión, pero haya tenido anteriormente un Estado miembro encargado de evaluar la seguridad, se vuelva a introducir mediante la autorización de un nuevo ensayo clínico o una modificación sustancial de un ensayo clínico, dicho Estado miembro será designado Estado miembro encargado de evaluar la seguridad de dicho principio activo en el ensayo clínico nuevo o modificado.

5. El Estado miembro notificante del ensayo clínico verificará si existe un Estado miembro encargado de evaluar la seguridad de cualquier principio activo utilizado en medicamentos en investigación en el ensayo clínico sobre la base de la información facilitada de conformidad con el artículo 11, apartado 3, letra b). Si ya se ha seleccionado un Estado miembro encargado de evaluar la seguridad respecto a dicho principio activo, el Estado miembro notificante le informará de dicho ensayo clínico inmediatamente después de la autorización del ensayo clínico por al menos un Estado miembro implicado de conformidad con el artículo 8 del Reglamento (UE) n.º 536/2014.

6. En la situación descrita en el apartado 1, letra c), el nuevo Estado miembro notificante lo notificará, cuando sea necesario, al Estado miembro notificante original. El Estado miembro notificante original iniciará y aplicará el procedimiento de selección para determinar el Estado miembro encargado de evaluar la seguridad de conformidad con el apartado 2 sin demora indebida una vez autorizado el ensayo clínico en el segundo Estado miembro.

7. Cuando un ensayo clínico implique el uso de varios medicamentos en investigación con diferentes nuevos principios activos de cara a la cooperación en materia de seguridad, el Estado miembro notificante velará por que se designe un Estado miembro encargado de evaluar la seguridad para cada nuevo principio activo de cara a la cooperación en materia de seguridad en dicho ensayo clínico.

8. El Estado miembro encargado de evaluar la seguridad será asignado al principio activo y el Estado miembro notificante registrará la identidad de dicho Estado miembro a más tardar doce días después de que se haya notificado en el segundo Estado miembro la autorización de un ensayo clínico con un nuevo principio activo de cara a la cooperación en materia de seguridad.

#### Artículo 4

### **Modificación del Estado miembro encargado de evaluar la seguridad**

1. Cuando el Estado miembro encargado de evaluar la seguridad de un principio activo deje de estar implicado en cualquier ensayo clínico en el que se utilice dicho principio activo o cuando un Estado miembro encargado de evaluar la seguridad tenga una carga de trabajo desproporcionada en comparación con otros Estados miembros, dicho Estado miembro encargado de evaluar la seguridad podrá iniciar el procedimiento para seleccionar un nuevo Estado miembro encargado de evaluar la seguridad de conformidad con el artículo 3, apartado 2. Dicho procedimiento se iniciará, si es posible, después de que el Estado miembro encargado de evaluar la seguridad presente el informe definitivo de evaluación del informe anual de seguridad.

El Estado miembro encargado de evaluar la seguridad que inicie el procedimiento a que se refiere el párrafo primero desempeñará las tareas asignadas al Estado miembro notificante en el artículo 3, apartado 2.

2. Cualquier Estado miembro puede ofrecerse voluntariamente en cualquier momento para asumir la función de Estado miembro encargado de evaluar la seguridad, siempre que el Estado miembro encargado de evaluar la seguridad originalmente esté de acuerdo.

3. Cuando se designe un nuevo Estado miembro encargado de evaluar la seguridad con arreglo a los apartados 1 o 2, el Estado miembro encargado originalmente registrará, sin demora indebida, su identidad en los sistemas de información a que se refiere el artículo 11 para cada ensayo clínico pertinente.

4. En las situaciones contempladas en los apartados 1 y 2, el Estado miembro encargado de evaluar la seguridad originalmente seguirá desempeñando sus tareas hasta que se hayan presentado todos los registros e informes definitivos de evaluación de la seguridad, incluido el informe de evaluación del último informe anual de seguridad, y el nuevo Estado miembro encargado de evaluar la seguridad se haya registrado en los sistemas de información a que se refiere el artículo 11, de conformidad con el apartado 3.

5. No obstante lo dispuesto en el apartado 4, el Estado miembro encargado de evaluar la seguridad originalmente podrá renunciar inmediatamente sin ultimar las evaluaciones en curso y sin presentar los correspondientes registros e informes de evaluación, siempre que el nuevo Estado miembro encargado de evaluar la seguridad esté de acuerdo.

### Artículo 5

#### **Función y tareas del Estado miembro encargado de evaluar la seguridad**

1. El Estado miembro encargado de evaluar la seguridad tendrá las siguientes tareas en lo que respecta al principio activo asignado que forma parte de los medicamentos en investigación utilizados en ensayos clínicos autorizados en la Unión:
  - a) controlar y evaluar la información sobre todas las sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas notificadas en la base de datos EudraVigilance de conformidad con el artículo 42 del Reglamento (UE) n.º 536/2014, con independencia de que se hayan producido en los Estados miembros o en terceros países, así como la información que consta en los informes anuales de seguridad, de conformidad con los artículos 6 y 7, siguiendo un enfoque basado en el riesgo;
  - b) detectar problemas de seguridad relacionados con el principio activo y el medicamento en investigación, sobre la base de las evaluaciones mencionadas en la letra a);
  - c) prestar su apoyo, a petición del Estado miembro notificante, con la evaluación de los aspectos relacionados con la información de seguridad de referencia que consta en la solicitud inicial a que se refieren los artículos 5 y 11 del Reglamento (UE) n.º 536/2014 o en una solicitud de modificación sustancial a que se refiere el artículo 16 de dicho Reglamento;
  - d) solicitar a los promotores la información en falta o adicional que sea necesaria para las evaluaciones o para la cooperación en la evaluación de la seguridad;
  - e) presentar informes de evaluación y otros registros relacionados con la evaluación de la seguridad, de conformidad con los artículos 6, 7 y 11, a fin de garantizar que todos los Estados miembros notificantes y los Estados miembros implicados reciban la información oportuna sobre los ensayos clínicos en los que se utilice el mismo principio activo;
  - f) elaborar y presentar recomendaciones destinadas a los Estados miembros notificantes y a los Estados miembros implicados en relación con la seguridad del principio activo, de modo que puedan adoptarse, cuando sea necesario, medidas correctoras y otras medidas para la supervisión de la seguridad en relación con el principio activo, de conformidad con el artículo 8;
  - g) prestar asistencia sobre cualquier otra cuestión de seguridad relacionada con el principio activo de que se trate cuando así lo soliciten los Estados miembros notificantes o los Estados miembros implicados.
2. El Estado miembro encargado de evaluar la seguridad desempeñará sus tareas hasta tres meses después de que finalice el último ensayo clínico con el principio activo en todos los Estados miembros implicados. Presentará sin demora indebida el informe definitivo de evaluación del último informe anual de seguridad correspondiente al principio activo.
3. Los comités éticos responsables participarán en las evaluaciones de seguridad realizadas por el Estado miembro encargado de ellas cuando dicha participación esté prevista en su legislación nacional.

### Artículo 6

#### **Control y evaluación de las sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas**

1. El control de la base de datos EudraVigilance a que se refiere el artículo 5, apartado 1, letra a), tendrá lugar al menos una vez cada quince días naturales.
2. En el caso de los medicamentos en investigación con autorización de comercialización en la Unión, el Estado miembro encargado de evaluar la seguridad podrá decidir reducir la frecuencia del control a que se refiere el apartado 1 a una vez cada treinta días naturales como mínimo.
3. Cuando el estado de los conocimientos sobre el perfil de seguridad del principio activo o el grado de desviación en el uso del principio activo con respecto a la práctica clínica habitual lo requieran, el Estado miembro encargado de evaluar la seguridad aplicará una frecuencia de control superior a la establecida en los apartados 1 y 2. El Estado miembro encargado de evaluar la seguridad registrará el resultado y la fecha del control en los sistemas de información a que se refiere el artículo 11.

4. En caso de que surjan dudas en cuanto a la seguridad del principio activo a raíz del control de las sospechas notificadas de reacciones adversas graves e inesperadas, el Estado miembro encargado de evaluar la seguridad:

- a) evaluará la información sobre las sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas y presentará una evaluación inicial lo antes posible y, a más tardar, quince días después del control;
- b) actualizará la evaluación inicial lo antes posible una vez que disponga de información adicional del promotor de conformidad con el artículo 42, apartado 2, del Reglamento (UE) n.º 536/2014 o con el artículo 5, apartado 1, letra d), del presente Reglamento;
- c) notificará sin demora indebida los problemas de seguridad detectados en relación con un medicamento en investigación a todos los Estados miembros notificantes y a los Estados miembros implicados en ensayos clínicos en los que intervenga el principio activo en cuestión.

La presentación y puesta en común de la evaluación a que se refieren las letras a) y b) y la notificación mencionada en la letra c) se realizarán a través de los sistemas de información a que se refiere el artículo 11.

5. El Estado miembro encargado de evaluar la seguridad aumentará el alcance y reducirá los plazos de la evaluación a que se refiere el apartado 4 si así lo exige el riesgo para la seguridad de los participantes en un ensayo clínico.

6. Si se solicita información adicional con arreglo al artículo 5, apartado 1, letra d), en el contexto de la evaluación de sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas, y el promotor no acusa recibo de la solicitud de información i) en el plazo fijado por el Estado miembro encargado de evaluar la seguridad o ii) siete días después del envío de la solicitud, si esta última fuese posterior, el Estado miembro encargado de evaluar la seguridad lo notificará a todos los Estados miembros notificantes y a los Estados miembros implicados en un ensayo clínico en el que se utilice el principio activo para considerar la posibilidad de adoptar medidas correctoras de conformidad con el artículo 77 del Reglamento (UE) n.º 536/2014.

7. Cuando el Estado miembro encargado de evaluar la seguridad lo considere necesario, sobre la base de su evaluación o evaluaciones, remitirá recomendaciones generales sobre la seguridad del principio activo a los Estados miembros notificantes y a los Estados miembros implicados que les permitan adoptar medidas correctoras y otras medidas para la supervisión de la seguridad en relación con el principio activo.

#### Artículo 7

### Evaluación de los informes anuales de seguridad

1. A la hora de evaluar los informes anuales de seguridad, el Estado miembro encargado de evaluar la seguridad:
  - a) evaluará la información que consta en todos los informes anuales de seguridad sobre el uso del principio activo en ensayos clínicos autorizados en la Unión, con independencia de su forma farmacéutica y dosis o indicación investigadas y de si el principio activo se utiliza en varios ensayos clínicos gestionados por diferentes promotores;
  - b) solicitará a los promotores información adicional de conformidad con el artículo 5, apartado 1, letra d), y evaluará sus respuestas; en caso de que un promotor no facilite la información en el plazo fijado en la solicitud, el Estado miembro encargado de evaluar la seguridad informará a los correspondientes Estados miembros notificantes y a los Estados miembros implicados para considerar la posibilidad de adoptar medidas correctoras de conformidad con el artículo 77 del Reglamento (UE) n.º 536/2014;
  - c) presentará el informe de evaluación definitivo mediante los sistemas de información a que se refiere el artículo 11 en el plazo de 42 días a partir de la presentación del último informe anual de seguridad o en un plazo máximo de 84 días a partir de la presentación del último informe anual de seguridad si se solicita información adicional con arreglo a la letra b);
  - d) cuando sea necesario, abordará cualquier problema de seguridad detectado durante la evaluación, elaborará recomendaciones de medidas correctoras y otras medidas para la supervisión de la seguridad en relación con el principio activo, y se las transmitirá a los Estados miembros notificantes y a los Estados miembros implicados.

2. El Estado miembro encargado de evaluar la seguridad podrá aumentar el alcance y reducir los plazos de la evaluación a que se refiere el apartado 1 si así lo exige el riesgo para la seguridad de los participantes en un ensayo clínico. En su evaluación, el Estado miembro tendrá en cuenta la situación de la autorización de comercialización del medicamento en investigación o del principio activo, el estado de los conocimientos sobre el perfil de seguridad del principio activo y el grado de desviación en el uso del principio activo de la práctica clínica habitual.

3. No obstante lo dispuesto en el apartado 1, cuando el promotor presente un único informe anual de seguridad específico correspondiente a un único ensayo clínico que afecte a varios medicamentos en investigación con arreglo al artículo 43, apartado 2, del Reglamento (UE) n.º 536/2014, dicho informe será evaluado por el Estado miembro notificante de ese ensayo clínico concreto. A petición del Estado miembro notificante, los Estados miembros encargados de evaluar la seguridad de los principios activos incluidos en estos medicamentos en investigación prestarán su apoyo al Estado miembro notificante a efectos de esta evaluación. El Estado miembro notificante presentará un informe definitivo de evaluación mediante los sistemas de información mencionados en el artículo 11 y, en caso necesario, notificará los problemas de seguridad a los Estados miembros implicados y a cada Estado miembro encargado de evaluar la seguridad del principio o principios activos incluidos en los medicamentos en investigación de que se trate.

#### Artículo 8

##### **Recomendaciones de medidas correctoras y otras medidas para la supervisión de la seguridad en relación con el principio activo**

1. Si el Estado miembro encargado de evaluar la seguridad detecta problemas de seguridad relacionados con el principio activo a través de fuentes distintas del control y la evaluación a que se refieren los artículos 6 y 7, podrá presentar recomendaciones de medidas correctoras y otras medidas de mitigación del riesgo para la supervisión de la seguridad a los Estados miembros notificantes y a los Estados miembros implicados.

2. A raíz de una recomendación con arreglo al artículo 6, apartado 7, al artículo 7, apartado 1, letra d), o al apartado 1 del presente artículo, los Estados miembros notificantes de los ensayos clínicos en los que se utilice el principio activo coordinarán con los Estados miembros implicados las medidas que se adoptarán en relación con dichos ensayos clínicos.

3. Los Estados miembros implicados podrán adoptar en cualquier momento medidas correctoras y otras medidas para la supervisión de la seguridad en relación con el principio activo en su territorio, de conformidad con el artículo 77 del Reglamento (UE) n.º 536/2014.

#### Artículo 9

##### **Función de los Estados miembros implicados y de los Estados miembros notificantes en la evaluación coordinada de la seguridad**

1. Los Estados miembros notificantes y los Estados miembros implicados:

- a) apoyarán al Estado miembro encargado de evaluar la seguridad en la evaluación coordinada de la seguridad y tendrán la posibilidad de formular observaciones y preguntas sobre las evaluaciones;
- b) tendrán debidamente en cuenta los problemas de seguridad relativos a un medicamento en investigación y las recomendaciones del Estado miembro encargado de evaluar la seguridad a que se refiere el artículo 8, apartado 2, en el contexto de los ensayos clínicos autorizados en su territorio;
- c) comunicarán al Estado miembro encargado de evaluar la seguridad cualquier problema de seguridad pertinente relacionado con el principio activo.

2. Los Estados miembros notificantes:

- a) informarán a los Estados miembros encargados de evaluar la seguridad acerca de la autorización de un nuevo ensayo clínico en el que intervenga el mismo principio activo;
- b) verificarán si existe un Estado miembro encargado de evaluar la seguridad de cualquier principio activo utilizado en un ensayo clínico y, en caso contrario, iniciará y llevará a cabo un procedimiento de selección de conformidad con el artículo 3, apartado 2; a fin de garantizar la continuidad de la evaluación de la seguridad en todo momento, el Estado miembro notificante asumirá las tareas del Estado miembro encargado de evaluar la seguridad durante el proceso de selección;

- c) podrá solicitar el apoyo del Estado miembro encargado de evaluar la seguridad para evaluar los cambios en la información de seguridad de referencia cuando el Estado miembro encargado de evaluar la seguridad no sea un Estado miembro implicado en el ensayo clínico, de conformidad con el artículo 5, apartado 1, letra c).
3. Los Estados miembros elaborarán conjuntamente una guía de buenas prácticas en la que se describan los procedimientos detallados para la cooperación en materia de seguridad, en particular los plazos correspondientes y el contenido de los informes de evaluación.
4. Los Estados miembros podrán coordinar y facilitar la vigilancia y supervisión de la seguridad del principio activo entre todos los ensayos clínicos.

#### Artículo 10

### Estado miembro principal encargado de evaluar la seguridad

1. Cuando la evaluación de la seguridad implique la participación de varios Estados miembros encargados de evaluar la seguridad, estos podrán designar por consenso a un Estado miembro principal encargado de evaluar la seguridad.
2. El Estado miembro principal encargado de evaluar la seguridad será responsable de la coordinación de las evaluaciones de seguridad realizadas por los Estados miembros encargados de evaluar la seguridad de un principio activo o una clase farmacológica de principios activos. La evaluación coordinada de la seguridad por parte de varios Estados miembros encargados de evaluar la seguridad se ajustará a los plazos ordinarios de control y evaluación establecidos en los artículos 6 y 7.

#### CAPÍTULO III

### DISPOSICIONES VARIAS

#### Artículo 11

### Sistemas de información para facilitar la cooperación en materia de evaluación de la seguridad

1. La Agencia, en cuanto administradora de la base de datos EudraVigilance, el sistema de información sobre los ensayos clínicos y el diccionario de medicamentos de la UE, proporcionará sistemas de información para facilitar la cooperación en materia de evaluación de la seguridad que comprendan las funcionalidades establecidas en el apartado 3.
2. La Agencia, la Comisión y los Estados miembros evaluarán periódicamente, como mínimo una vez al año, el apoyo de los sistemas de información disponible y sus conclusiones se tendrán debidamente en cuenta en el mantenimiento y la actualización de los sistemas informáticos a que se refiere el apartado 1.
3. Las funcionalidades desarrolladas deberán:
- permitir la realización de búsquedas en listas de principios activos que forman parte de medicamentos en investigación utilizados en ensayos clínicos que hayan sido autorizados en los Estados miembros implicados en virtud del Reglamento (UE) n.º 536/2014;
  - permitir el registro de los Estados miembros encargados de evaluar la seguridad de un principio activo dado que forme parte de medicamentos en investigación, conservando, en particular, los nombres de anteriores Estados miembros encargados de evaluar la seguridad cuando se designe un nuevo Estado miembro encargado de evaluar la seguridad del mismo principio activo;
  - permitir la realización de búsquedas en listas de distintos principios activos que forman parte de medicamentos en investigación utilizados en ensayos clínicos, que incluyan la identidad de los Estados miembros encargados de evaluar la seguridad responsables de principios activos plurinacionales o, en el caso de principios activos mononacionales, de los Estados miembros notificantes;
  - permitir el registro y almacenamiento rastreables de las evaluaciones de la información presentada en los informes sobre sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas y en los informes anuales de seguridad;

- e) permitir a todos los Estados miembros acceder a los informes anuales de seguridad, a los informes sobre sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas y a las evaluaciones a que se refiere la letra d);
- f) permitir la comunicación entre los Estados miembros y entre los Estados miembros y los promotores;
- g) informar de que la entrega de un informe anual de seguridad está fuera de plazo;
- h) permitir el control de sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas, incluida la presentación de informes predefinidos;
- i) facilitar la cooperación entre los Estados miembros en la evaluación de los cambios en la información de seguridad de referencia, cuando sea necesario.

4. La documentación del ensayo clínico que sea pertinente para la evaluación de la seguridad se pondrá a disposición de los Estados miembros encargados de evaluar la seguridad, con independencia de que sean o no Estados miembros implicados en dicho ensayo clínico.

5. La Agencia, junto con los Estados miembros y la Comisión, desarrollará los sistemas de información para facilitar el procedimiento de selección y selección ulterior del Estado miembro encargado de evaluar la seguridad a que se refieren los artículos 3 y 4, antes del final del período transitorio establecido en el artículo 98 del Reglamento (UE) n.º 536/2014.

6. Los ensayos clínicos que utilicen el mismo principio activo se identificarán en los sistemas de información a que se refiere el apartado 1 en función del código UE de sustancias activas contemplado en el artículo 81, apartado 3, del Reglamento (UE) n.º 536/2014.

#### *Artículo 12*

### **Función del Grupo de consulta y coordinación sobre ensayos clínicos en la evaluación coordinada de la seguridad**

1. Los puntos nacionales de contacto designados de conformidad con el artículo 83 del Reglamento (UE) n.º 536/2014 comunicarán, en el seno del Grupo de consulta y coordinación sobre ensayos clínicos, cualquier problema relacionado con el funcionamiento de las evaluaciones coordinadas de la seguridad que reciban de los Estados miembros que los hayan designado, los Estados miembros encargados de evaluar la seguridad o el público en general.

2. El Grupo de consulta y coordinación sobre ensayos clínicos investigará y resolverá a su debido tiempo los problemas relacionados con el funcionamiento de la evaluación coordinada de la seguridad.

#### *Artículo 13*

### **Controles de la Unión**

La Comisión podrá realizar controles de la Unión de conformidad con el artículo 79, apartado 1, letra a), del Reglamento (UE) n.º 536/2014 a fin de verificar si un Estado miembro supervisa correctamente el cumplimiento de las normas para la evaluación coordinada de la seguridad establecidas en el artículo 44, apartado 2, del Reglamento (UE) n.º 536/2014 y en el presente Reglamento.

## CAPÍTULO IV

### **DISPOSICIONES FINALES**

#### *Artículo 14*

### **Tasas**

Los Estados miembros podrán cobrar una tasa cuando lleven a cabo actividades de evaluación de la seguridad en calidad de Estado miembro encargado de evaluar la seguridad y establecer tasas reducidas para los ensayos clínicos sin ánimo comercial de conformidad con el artículo 86 del Reglamento (UE) n.º 536/2014.

*Artículo 15***Entrada en vigor**

El presente Reglamento entrará en vigor a los veinte días de su publicación en el *Diario Oficial de la Unión Europea*.  
Será aplicable a partir del 31 de enero de 2022.

El presente Reglamento será obligatorio en todos sus elementos y directamente aplicable en cada Estado miembro.

Hecho en Bruselas, el 7 de enero de 2022.

*Por la Comisión*  
*La Presidenta*  
Ursula VON DER LEYEN

---