

ROZPORZĄDZENIE WYKONAWCZE KOMISJI (UE) 2017/556**z dnia 24 marca 2017 r.****w sprawie szczegółowych ustaleń dotyczących procedur inspekcji w zakresie dobrej praktyki klinicznej na podstawie rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) nr 536/2014****(Tekst mający znaczenie dla EOG)**

KOMISJA EUROPEJSKA,

uwzględniając Traktat o funkcjonowaniu Unii Europejskiej,

uwzględniając rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) nr 536/2014 z dnia 16 kwietnia 2014 r. w sprawie badań klinicznych produktów leczniczych stosowanych u ludzi oraz uchylecia dyrektywy 2001/20/WE⁽¹⁾, w szczególności jego art. 78 ust. 7,

a także mając na uwadze, co następuje:

- (1) Rozporządzenie (UE) nr 536/2014 określa ramy prawne przeprowadzania badań klinicznych produktów leczniczych stosowanych u ludzi w Unii w celu zapewnienia ochrony praw, bezpieczeństwa i dobrostanu uczestników oraz wiarygodności i odporności danych uzyskanych w badaniach klinicznych. W szczególności sponsor badania klinicznego oraz badacz muszą zapewnić, aby badanie kliniczne prowadzone było zgodnie z protokołem i zasadami dobrej praktyki klinicznej. Weryfikacja zgodności z obowiązującymi wymogami prawnymi, protokołem i zasadami dobrej praktyki klinicznej, w tym z normami dotyczącymi integralności danych oraz etyki badań klinicznych, ma się odbywać w drodze inspekcji, za których przeprowadzanie odpowiada państwo członkowskie, w którym odbywa się dana inspekcja.
- (2) Inspekcja w kontekście badań klinicznych może dotyczyć dobrej praktyki wytwarzania w odniesieniu do badanych produktów leczniczych lub dobrej praktyki klinicznej w prowadzeniu badań klinicznych. W art. 63 rozporządzenia (UE) nr 536/2014 Komisja otrzymała uprawnienia do przyjmowania aktów delegowanych określających szczegółowe ustalenia dotyczące inspekcji w zakresie dobrej praktyki wytwarzania badanych produktów leczniczych. W związku z tym niniejsze rozporządzenie powinno jedynie określać szczegółowe ustalenia dotyczące procedur inspekcji w zakresie dobrej praktyki klinicznej i wymogów w odniesieniu do szkoleń i kwalifikacji inspektorów do spraw dobrej praktyki klinicznej.
- (3) Państwa członkowskie mogą przeprowadzać inspekcje badań klinicznych prowadzonych w państwach trzecich, albo z powodu powiązania danego badania z badaniem klinicznym dopuszczonym w Unii, albo w przypadku gdy dane z badania klinicznego są przywoływane we wniosku o pozwolenie na badanie kliniczne w Unii. Inspekcje te powinny pomagać w ustaleniu, czy takie badania kliniczne zostały przeprowadzone zgodnie z normami równoważnymi z normami unijnymi. Inspekcje badań klinicznych w krajach trzecich mogą być również przeprowadzane w celu sprawdzenia, czy badania kliniczne, których wyniki przywołuje się we wnioskach o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w Unii, spełniają wymogi etyczne określone w rozporządzeniu (UE) nr 536/2014. W związku z tym szczegółowe ustalenia dotyczące procedur inspekcji powinny mieć również zastosowanie do inspekcji prowadzonych poza Unią zgodnie z rozporządzeniem (UE) nr 536/2014.
- (4) Międzynarodowa konferencja w sprawie harmonizacji (International Conference on Harmonisation – ICH) osiągnęła w 1995 r. porozumienie w sprawie zharmonizowanego podejścia do dobrej praktyki klinicznej. Zgodnie z art. 47 rozporządzenia (UE) nr 536/2014 wytyczne ICH powinny być należycie uwzględnione przez sponsora przy sporządzaniu protokołu i prowadzeniu badania klinicznego. W zakresie, w jakim wytyczne te są zgodne z odpowiednimi przepisami Unii oraz wytycznymi UE, inspektorzy powinni odwoływać się do wytycznych ICH, z uwzględnieniem charakterystyki każdego badania.
- (5) Państwa członkowskie powinny być zobowiązane do utworzenia systemów jakości w celu zapewnienia przestrzegania oraz systematycznego monitorowania procedur inspekcji. Dobrze funkcjonujący system jakości powinien obejmować strukturę organizacyjną, jasne procesy i procedury, w tym standardowe procedury operacyjne stosowane przez inspektorów podczas wykonywania ich zadań, jasno zdefiniowane szczegółowe informacje o zadaniach i obowiązkach inspektorów oraz obowiązujących ich wymogach szkoleniowych, jak również odpowiednie zasoby i mechanizmy, których celem jest wyeliminowanie niezgodności.

⁽¹⁾ Dz.U. L 158 z 27.5.2014, s. 1.

- (6) Należy umożliwić inspektorom zapewnienie praktycznej skuteczności przepisów dotyczących dobrej praktyki klinicznej. Cel ten powinien znaleźć odzwierciedlenie w minimalnych wymogach dotyczących kwalifikacji inspektorów, w szczególności w odniesieniu do ich kształcenia i szkolenia. Z tych samych powodów należy określić szczegółowe zasady dotyczące procedur inspekcji.
- (7) W celu zapewnienia skuteczności inspekcji inspektorom należy przyznać niezbędne uprawnienia w zakresie dostępu do pomieszczeń i danych. Obejmuje to w szczególności wszelkie laboratoria prowadzące analizy w ramach badania klinicznego, obiekty podmiotu prowadzącego badania kliniczne na zlecenie i pomieszczenia sponsora. Powinni oni mieć również możliwość skontaktowania się w uzasadnionych przypadkach z uczestnikami badania klinicznego.
- (8) W celu zapewnienia zgodności z ustaleniami dotyczącymi inspekcji w zakresie dobrej praktyki klinicznej zgodnie z art. 77 rozporządzenia (UE) nr 536/2014 państwa członkowskie powinny wprowadzić w razie potrzeby środki naprawcze. Jeżeli podczas inspekcji stwierdzone zostaną poważna niezgodność lub naruszenie zasad albo uprawnienia inspektorów do prowadzenia inspekcji nie zostaną uznane przez sponsorów, państwa członkowskie powinny mieć możliwość zastosowania kar.
- (9) Aby zapewnić ochronę informacji poufnych, zwłaszcza danych osobowych uczestników badań klinicznych odnoszących się do zdrowia, jak również poufnych informacji handlowych, inspektorów i ekspertów uczestniczących w inspekcjach powinny obowiązywać najwyższe normy poufności oraz odpowiednie wymogi wynikające z prawa Unii, prawa krajowego oraz umów międzynarodowych. Inspektorzy i eksperci uczestniczący w inspekcjach powinni przy przetwarzaniu danych osobowych stosować się do wymogów dyrektywy 95/46/WE Parlamentu Europejskiego i Rady ⁽¹⁾.
- (10) Należy uchylić dyrektywę Komisji 2005/28/WE ⁽²⁾, aby zapewnić obowiązywanie tylko jednego zestawu przepisów stosowanych w prowadzeniu inspekcji w zakresie dobrej praktyki klinicznej w badaniach klinicznych, również w badaniach klinicznych regulowanych dyrektywą 2001/20/WE Parlamentu Europejskiego i Rady ⁽³⁾. Jednakże w celu zapewnienia zgodności z art. 98 rozporządzenia (UE) nr 536/2014 określającym okres przejściowy, umożliwiający – w przypadku niektórych wniosków o pozwolenie na badanie kliniczne – dalsze stosowanie przepisów dyrektywy 2001/20/WE, dyrektywa 2005/28/WE – z wyjątkiem jej rozdziałów 5 i 6 odnoszących się do procedur inspekcji w zakresie dobrej praktyki klinicznej i inspektorów – powinna nadal mieć zastosowanie w tym okresie przejściowym do wszystkich badań klinicznych dopuszczonych na podstawie dyrektywy 2001/20/WE.
- (11) Rozpoczęcie stosowania niniejszego rozporządzenia powinno mieć miejsce równocześnie z rozpoczęciem stosowania rozporządzenia (UE) nr 536/2014.
- (12) Środki przewidziane w niniejszym rozporządzeniu są zgodne z opinią Stałego Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi,

PRZYJMUJE NINIEJSZE ROZPORZĄDZENIE:

ROZDZIAŁ I

PRZEPISY OGÓLNE

Artykuł 1

Zakres

Niniejsze rozporządzenie ma zastosowanie do inspekcji:

- a) badań klinicznych prowadzonych w Unii, w tym ośrodków badań klinicznych związanych z tymi badaniami, ale zlokalizowanych poza Unią;

⁽¹⁾ Dyrektywa 95/46/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 24 października 1995 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w zakresie przetwarzania danych osobowych i swobodnego przepływu tych danych (Dz.U. L 281 z 23.11.1995, s. 31).

⁽²⁾ Dyrektywa Komisji 2005/28/WE z dnia 8 kwietnia 2005 r. ustalająca zasady oraz szczegółowe wytyczne dobrej praktyki klinicznej w odniesieniu do badanych produktów leczniczych przeznaczonych do stosowania u ludzi, a także wymogi zatwierdzania produkcji oraz przywozu takich produktów (Dz.U. L 91 z 9.4.2005, s. 13).

⁽³⁾ Dyrektywa 2001/20/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 4 kwietnia 2001 r. w sprawie zbliżania przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych państw członkowskich, odnoszących się do wdrożenia zasady dobrej praktyki klinicznej w prowadzeniu badań klinicznych produktów leczniczych przeznaczonych do stosowania przez człowieka (Dz.U. L 121 z 1.5.2001, s. 34).

- b) badań klinicznych, o których mowa we wnioskach o pozwolenie na badanie kliniczne zgodnie z art. 25 ust. 5 rozporządzenia (UE) nr 536/2014;
- c) badań klinicznych prowadzonych w państwach trzecich, które przywołuje się we wnioskach o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w Unii.

Artykuł 2

Ramy czasowe inspekcji

Inspekcje mogą odbywać się w każdej z następujących sytuacji:

- a) przed rozpoczęciem badań klinicznych, w ich trakcie lub po ich zakończeniu;
- b) jako część procedury weryfikacyjnej wniosków o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu;
- c) w następstwie wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Artykuł 3

System jakości

1. Każde państwo członkowskie tworzy odpowiednio przygotowany system jakości zapewniający przestrzeganie i systematyczne monitorowanie procedur inspekcji.

Państwa członkowskie zapewniają aktualność tych systemów jakości.

2. Każdy inspektor ma dostęp do standardowych procedur operacyjnych, szczegółowego zakresu swoich zadań, obowiązków i wymogów szkoleniowych oraz przestrzega ich.

ROZDZIAŁ II

INSPEKTORZY

Artykuł 4

Kwalifikacje, szkolenia i doświadczenie

1. Inspektorzy muszą mieć ukończone studia wyższe lub posiadać równorzędne doświadczenie w zakresie medycyny, farmacji, farmakologii, toksykologii lub w innych dziedzinach związanych z zasadami dobrej praktyki klinicznej.
2. Inspektorzy przechodzą odpowiednie szkolenie obejmujące udział w inspekcjach. Ich potrzeby szkoleniowe, niezbędne do utrzymania lub doskonalenia ich umiejętności, są regularnie oceniane przez osobę do tego wyznaczoną.
3. Inspektorzy posiadają wiedzę na temat zasad i procedur opracowywania produktów leczniczych oraz badań klinicznych oraz znają odpowiednie unijne i krajowe przepisy i wytyczne dotyczące przeprowadzania badań klinicznych i udzielania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu.
4. Inspektorzy muszą mieć możliwość dokonywania profesjonalnego osądu co do zgodności z obowiązującymi unijnymi i krajowymi przepisami i wytycznymi. Muszą potrafić ocenić integralność danych, jak również aspekty etyczne prowadzenia badań klinicznych.
5. Inspektorzy muszą znać procedury i systemy zapisywania danych klinicznych i zarządzania nimi, jak również organizację i sposoby regulacji systemów opieki zdrowotnej w danych państwach członkowskich oraz, w stosownych przypadkach, w państwach trzecich.

6. Inspektorzy muszą być w stanie ocenić stopień ryzyka w odniesieniu do bezpieczeństwa uczestników badania klinicznego, jak również integralności danych.
7. Inspektorzy muszą być świadomi obowiązujących przepisów w zakresie poufności i ochrony danych osobowych.
8. Państwa członkowskie prowadzą rejestr kwalifikacji, szkoleń i doświadczenia każdego z inspektorów i aktualizują te dane przez cały okres aktywności zawodowej danego inspektora.

Artykuł 5

Konflikt interesów i bezstronność

1. Inspektorzy muszą być wolni od jakichkolwiek wpływów, które mogłyby oddziaływać na ich bezstronność lub ocenę.
2. Inspektorzy nie mogą mieć konfliktu interesów. W szczególności muszą oni być niezależni od wszystkich następujących podmiotów:
 - a) sponsor;
 - b) badacze uczestniczący w badaniu klinicznym;
 - c) osoby finansujące badanie kliniczne;
 - d) wszelkie inne osoby uczestniczące w prowadzeniu badania klinicznego.
3. Każdy inspektor sporządza roczną deklarację swoich interesów finansowych i innych powiązań z podmiotami, które mogą być potencjalnie poddane inspekcji. Deklarację taką uwzględnia się przy przydzielaniu danemu inspektorowi konkretnej inspekcji.

ROZDZIAŁ III

PROCEDURY INSPEKCJI

Artykuł 6

Przedmiot inspekcji

Inspektorzy sprawdzają przestrzeganie wymogów rozporządzenia (UE) nr 536/2014, w tym ochronę praw i dobrostanu uczestników badań klinicznych, jakość i integralność danych uzyskanych w badaniu klinicznym, przestrzeganie zasad dobrej praktyki klinicznej, w tym aspektów etycznych i odpowiednich przepisów krajowych.

Artykuł 7

Procedury do wprowadzenia przez państwa członkowskie

1. Państwa członkowskie wprowadzają stosowne procedury co najmniej w odniesieniu do:
 - a) wyznaczenia ekspertów towarzyszących inspektorom, jeśli podczas inspekcji wymagana jest dodatkowa ekspertyza;
 - b) organizowania inspekcji poza Unią;
 - c) weryfikacji przestrzegania zasad dobrej praktyki klinicznej, w tym metody sprawdzania procedur zarządzania badaniem oraz warunków, w jakich badanie kliniczne jest planowane, przeprowadzane, monitorowane i zapisywane, a także działań następczych, takich jak przegląd analizy przyczyny poważnych niezgodności oraz weryfikacja wdrożenia przez sponsora działań naprawczych i zapobiegawczych.
- Państwa członkowskie udostępniają publicznie takie procedury i przepisy.
2. Państwa członkowskie określają również uprawnienia ekspertów wyznaczonych do towarzyszenia inspektorom.

Artykuł 8

Niezapowiedziane inspekcje

Inspekcje mogą być w razie konieczności przeprowadzane bez zapowiedzi.

Artykuł 9

Współpraca między państwami członkowskimi

1. Państwa członkowskie współpracują między sobą, z Komisją oraz z Europejską Agencją Leków w dążeniu do rozwijania i doskonalenia powszechnie uznanych norm inspekcji w zakresie dobrej praktyki klinicznej. Współpraca ta może mieć formę wspólnych inspekcji, uzgodnionych procesów i procedur oraz wymiany doświadczeń i szkoleń.
2. Komisja udostępnia publicznie wszelkie dokumenty zawierające wytyczne na temat powszechnie uznanych norm przeprowadzania inspekcji, opracowane we współpracy z państwami członkowskimi i Europejską Agencją Leków.
3. Europejska Agencja Leków przetwarza i udostępnia państwom członkowskim informacje dotyczące zapowiedzianych, planowanych lub przeprowadzonych inspekcji, aby wesprzeć państwa członkowskie w zapewnieniu najbardziej efektywnego wykorzystania zasobów przy planowaniu inspekcji.
4. Państwa członkowskie mogą zwrócić się o pomoc do właściwego organu krajowego innego państwa członkowskiego w kwestiach związanych z inspekcją.

Artykuł 10

Uprawnienia inspektorów

1. Inspekcje są prowadzone przez inspektorów wyznaczonych przez państwa członkowskie.

Państwo członkowskie może wyznaczyć zespoły inspektorów oraz wyznaczyć ekspertów o odpowiednich kwalifikacjach, którzy towarzyszą inspektorom, aby w przypadku każdej inspekcji zapewnić dostępność koniecznych umiejętności.

2. Inspektorzy są upoważnieni do inspekcji ośrodków badań klinicznych, dokumentów, obiektów, rejestrów, w tym indywidualnych rejestrów pacjentów, systemu jakości, danych oraz wszelkich innych zasobów i podmiotów, które są uznane przez właściwy organ za powiązane z danym badaniem klinicznym.
3. Podczas przeprowadzania inspekcji inspektorzy są upoważnieni do wejścia na teren ośrodka i innych powiązanych pomieszczeń oraz do dostępu do danych, w tym indywidualnych rejestrów pacjentów.
4. Inspektorzy są upoważnieni do sporządzania kopii rejestrów i dokumentów, wydruków rejestrów elektronicznych oraz robienia zdjęć pomieszczeń i wyposażenia.
5. Inspektorzy są upoważnieni do zwrócenia się do przedstawicieli lub pracowników kontrolowanego podmiotu oraz wszystkich podmiotów uczestniczących w badaniu klinicznym o złożenie wyjaśnień dotyczących przedmiotu i celu inspekcji oraz do zapisania ich odpowiedzi.
6. Inspektorzy są upoważnieni do bezpośredniego kontaktu z uczestnikami badania klinicznego, w szczególności w przypadku uzasadnionego podejrzenia, że uczestnicy ci nie otrzymali odpowiednich informacji na temat udziału w badaniu klinicznym.
7. Państwa członkowskie zapewniają inspektorom odpowiednie środki identyfikacji.
8. Państwa członkowskie tworzą ramy prawne i administracyjne zapewniające inspektorom z innych państw członkowskich, na żądanie i w stosownych przypadkach, dostęp do ośrodków, wszelkich pomieszczeń podmiotów powiązanych z badaniem klinicznym oraz dostęp do odpowiednich danych.

*Artykuł 11***Uznawanie wyników inspekcji**

Inspektorzy przeprowadzają inspekcje w imieniu Unii. Wyniki tych inspekcji są uznawane przez wszystkie państwa członkowskie.

W przypadku rozbieżności między państwami członkowskimi w odniesieniu do weryfikacji zgodności ze stosownymi przepisami, państwa członkowskie lub Europejska Agencja Leków, w ramach jej uprawnień przewidzianych w rozporządzeniu (WE) nr 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady ⁽¹⁾, informują o tym Komisję. Komisja, po konsultacji z tymi państwami członkowskimi i z Europejską Agencją Leków, może zażądać przeprowadzenia kolejnej inspekcji.

*Artykuł 12***Zasoby**

Państwa członkowskie wyznaczają odpowiednią liczbę inspektorów, aby zapewnić skuteczną weryfikację zgodności badań klinicznych z obowiązującymi wymogami oraz terminowe sporządzanie sprawozdań z wyników inspekcji.

*Artykuł 13***Sprawozdania i rejestry z inspekcji**

Bez uszczerbku dla obowiązku przedkładania sprawozdań z inspekcji za pośrednictwem portalu UE zgodnie z art. 78 ust. 6 rozporządzenia (UE) nr 536/2014 państwa członkowskie przechowują przez co najmniej 25 lat odpowiednie rejestry z inspekcji krajowych oraz inspekcji przeprowadzonych poza swoim terytorium, wraz z informacjami o wynikach inspekcji w zakresie przestrzegania zasad dobrej praktyki klinicznej i o wszystkich działaniach podjętych przez sponsora bądź państwo członkowskie w następstwie inspekcji. Sprawozdania z inspekcji przedkładane za pośrednictwem portalu UE nie zawierają danych osobowych uczestników badań klinicznych.

*Artykuł 14***Poufność**

Inspektorzy i eksperci wyznaczeni do zespołu inspekcji zapewniają poufność informacji, do których uzyskują dostęp w związku z inspekcją w zakresie dobrej praktyki klinicznej.

ROZDZIAŁ IV

PRZEPISY KOŃCOWE

*Artykuł 15***Uchylenie**

Dyrektywa 2005/28/WE traci moc z dniem, o którym mowa w art. 17 akapit drugi.

*Artykuł 16***Przepisy przejściowe**

Dyrektywa 2005/28/WE, z wyjątkiem jej rozdziałów 5 i 6, ma nadal zastosowanie do badań klinicznych objętych dyrektywą 2001/20/WE, zgodnie z art. 98 rozporządzenia (UE) nr 536/2014.

⁽¹⁾ Rozporządzenie (WE) nr 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 31 marca 2004 r. ustanawiające wspólnotowe procedury wydawania pozwoleń dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi i do celów weterynaryjnych i nadzoru nad nimi oraz ustanawiające Europejską Agencję Leków (Dz.U. L 136 z 30.4.2004, s. 1).

*Artykuł 17***Wejście w życie**

Niniejsze rozporządzenie wchodzi w życie dwudziestego dnia po jego opublikowaniu w *Dzienniku Urzędowym Unii Europejskiej*.

Niniejsze rozporządzenie stosuje się po upływie sześciu miesięcy od daty publikacji w *Dzienniku Urzędowym Unii Europejskiej* zawiadomienia, o którym mowa w art. 82 ust. 3 rozporządzenia (UE) nr 536/2014.

Niniejsze rozporządzenie wiąże w całości i jest bezpośrednio stosowane we wszystkich państwach członkowskich.

Sporządzono w Brukseli dnia 24 marca 2017 r.

W imieniu Komisji
Jean-Claude JUNCKER
Przewodniczący
