

**REGULAMENTUL DE PUNERE ÎN APLICARE (UE) 2017/556 AL COMISIEI****din 24 martie 2017****privind modalitățile detaliate pentru procedurile de inspecție cu privire la bunele practici clinice în conformitate cu Regulamentul (UE) nr. 536/2014 al Parlamentului European și al Consiliului****(Text cu relevanță pentru SEE)**

COMISIA EUROPEANĂ,

având în vedere Tratatul privind funcționarea Uniunii Europene,

având în vedere Regulamentul (UE) nr. 536/2014 al Parlamentului European și al Consiliului din 16 aprilie 2014 privind studiile clinice intervenționale cu medicamente de uz uman și de abrogare a Directivei 2001/20/CE <sup>(1)</sup>, în special articolul 78 alineatul (7),

întrucât:

- (1) Regulamentul (UE) nr. 536/2014 stabilește cadrul juridic pentru efectuarea de trialuri clinice pentru evaluarea medicamentelor de uz uman în Uniunea Europeană, pentru a asigura faptul că drepturile, siguranța și bunăstarea subiecților sunt protejate și că datele generate în cadrul trialurilor clinice sunt fiabile și solide. În special, sponsorul unui trial clinic și investigatorul se asigură că trialul se desfășoară în conformitate cu protocolul relevant și cu principiile bunei practici clinice. Conformitatea cu cerințele juridice aplicabile, cu protocolul și cu principiile bunelor practici clinice, inclusiv cu normele referitoare la integritatea datelor și efectuarea în mod etic a trialului clinic, se verifică prin intermediul inspecțiilor efectuate sub responsabilitatea statului membru în care are loc inspecția.
- (2) Inspecția în contextul trialurilor clinice se poate referi la bunele practici de fabricație în ceea ce privește procesul de fabricație a medicamentelor pentru investigație clinică sau a bunelor practici clinice în ceea ce privește efectuarea de trialuri clinice. Articolul 63 din Regulamentul (UE) nr. 536/2014 împuternicește Comisia să adopte acte delegate care să precizeze modalitățile detaliate referitoare la inspecții în ceea ce privește bunele practici de fabricație a medicamentelor pentru investigație clinică. Prin urmare, prezentul regulament ar trebui să stabilească numai dispoziții detaliate pentru inspecțiile cu privire la procedurile legate de bunele practici clinice și cerințele privind formarea și calificările inspectorilor de bune practici clinice.
- (3) Statele membre pot desfășura inspecții ale trialurilor clinice efectuate în țări terțe, fie pentru că un trial clinic este legat de un trial clinic autorizat în Uniune, fie din cauză că datele trialului clinic sunt menționate într-o cerere de autorizare a trialurilor clinice în Uniune. Aceste inspecții ar trebui să permită verificarea faptului dacă aceste trialuri clinice au fost efectuate în conformitate cu standarde echivalente cu standardele Uniunii. Se pot, de asemenea, efectua inspecții ale trialurilor clinice în țări terțe pentru a verifica dacă trialurile clinice, ale căror rezultate sunt menționate în cererile de autorizare de introducere pe piață în Uniune, îndeplinesc cerințele de ordin etic prevăzute în Regulamentul (UE) nr. 536/2014. Prin urmare, dispozițiile privind modalitățile detaliate pentru procedurile de inspecție ar trebui să se aplice și inspecțiilor efectuate în afara Uniunii în conformitate cu Regulamentul (UE) nr. 536/2014.
- (4) În 1995, Conferința internațională privind armonizarea (ICH) a ajuns la un consens privind furnizarea unei proceduri armonizate pentru bunele practici clinice. În conformitate cu articolul 47 din Regulamentul (UE) nr. 536/2014, orientările ICH ar trebui să fie luate în considerare în mod adecvat de către sponsor atunci când elaborează protocolul trialului clinic și desfășoară trialul clinic. În măsura în care orientările respective sunt compatibile cu legislația relevantă a Uniunii și cu orientările UE, inspectorii ar trebui să se refere la orientările ICH, ținând seama de caracteristicile fiecărui trial.
- (5) Statele membre ar trebui să fie obligate să instituie sisteme de calitate pentru a se asigura că procedurile de inspecție sunt respectate și monitorizate în mod constant. Un sistem de calitate eficace ar trebui să includă o structură organizațională, procese și proceduri clare, inclusiv proceduri standard de operare care trebuie urmate de către inspectorii atunci când își îndeplinesc sarcinile, detalii definite în mod clar legate de atribuțiile și responsabilitățile inspectorilor și cerințele de formare continuă, precum și resurse și mecanisme adecvate care vizează eliminarea cazurilor de neconformitate.

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

- (6) Este necesar să se permită inspectorilor să asigure efectul util al dispozițiilor privind bunele practici clinice. Acest obiectiv ar trebui să se reflecte în cerințe minime pentru calificarea inspectorilor, în special cu privire la studiile și formarea acestora. Din aceleași motive, ar trebui să fie stabilite norme detaliate privind procedurile de inspecție.
- (7) Pentru a garanta efectul util al inspecției, inspectorilor ar trebui să li se acorde competențele necesare pentru a avea acces în incinte și la date. Aceasta include, în special, accesul la orice laborator de analiză folosit pentru trialul clinic, la toate incintele organismului de cercetare subcontractant sau ale sponsorului. Inspectorii ar trebui, de asemenea, să fie împuterniciți să contacteze subiecții trialului în cazuri justificate.
- (8) În scopul de a garanta conformitatea cu condițiile pentru inspecțiile cu privire la bunele practici clinice și în conformitate cu articolul 77 din Regulamentul (UE) nr. 536/2014, statele membre ar trebui să ia măsuri corective, dacă este necesar. În cazul în care, în cursul unei inspecții, se identifică o neconformitate sau o încălcare gravă sau competențele de investigare ale inspectorilor nu sunt recunoscute de către sponsori, statele membre ar trebui să recurgă la sancțiuni.
- (9) Pentru a asigura protecția informațiilor confidențiale, în special a datelor cu caracter personal legate de sănătate ale subiecților trialurilor clinice, precum și a informațiilor confidențiale din punct de vedere comercial, inspectorii și experții care participă la inspecții ar trebui să respecte cele mai înalte standarde în materie de confidențialitate și cerințele aplicabile din legislația Uniunii, legislațiile naționale și acordurile internaționale. Inspectorii și experții care participă la inspecții ar trebui să respecte cerințele din Directiva 95/46/CE a Parlamentului European și a Consiliului <sup>(1)</sup> atunci când prelucrează date cu caracter personal.
- (10) Directiva 2005/28/CE a Comisiei <sup>(2)</sup> ar trebui abrogată pentru a se asigura că se aplică doar un singur set de norme pentru efectuarea inspecțiilor cu privire la bunele practici clinice ale trialurilor clinice, inclusiv ale trialurilor clinice care intră sub incidența Directivei 2001/20/CE a Parlamentului European și a Consiliului <sup>(3)</sup>. Cu toate acestea, pentru a se asigura coerența cu articolul 98 din Regulamentul (UE) nr. 536/2014 care stabilește o perioadă de tranziție menținând, în ceea ce privește anumite cereri de autorizare a unui trial clinic, aplicabilitatea Directivei 2001/20/CE, Directiva 2005/28/CE ar trebui, cu excepția capitolelor 5 și 6 referitoare la aplicarea bunelor practici clinice în procedurile de inspecție și la inspectorii, să rămână aplicabilă în cursul perioadei de tranziție respective pentru toate trialurile clinice autorizate în temeiul Directivei 2001/20/CE.
- (11) Prezentul regulament ar trebui să se aplice de la aceeași dată ca și Regulamentul (UE) nr. 536/2014.
- (12) Măsurile prevăzute în prezentul regulament sunt conforme cu avizul Comitetului permanent pentru medicamente de uz uman,

ADOPTĂ PREZENTUL REGULAMENT:

## CAPITOLUL I

### DISPOZIȚII GENERALE

#### Articolul 1

#### Domeniu de aplicare

Prezentul regulament se aplică inspecțiilor:

- (a) trialurilor clinice efectuate în Uniune, inclusiv în centrele pentru trialuri clinice legate de trialurile respective, dar localizate în afara Uniunii;

<sup>(1)</sup> Directiva 95/46/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 24 octombrie 1995 privind protecția persoanelor fizice în ceea ce privește prelucrarea datelor cu caracter personal și libera circulație a acestor date (JO L 281, 23.11.1995, p. 31).

<sup>(2)</sup> Directiva 2005/28/CE a Comisiei din 8 aprilie 2005 de stabilire a principiilor și a orientărilor detaliate privind aplicarea bunelor practici clinice în ceea ce privește medicamentele experimentale de uz uman, precum și a cerințelor pentru acordarea autorizației de fabricație sau de import de astfel de produse (JO L 91, 9.4.2005, p. 13).

<sup>(3)</sup> Directiva 2001/20/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 4 aprilie 2001 de apropiere a actelor cu putere de lege și a actelor administrative ale statelor membre privind aplicarea bunelor practici clinice în cazul efectuării de studii clinice pentru evaluarea produselor medicamentoase de uz uman (JO L 121, 1.5.2001, p. 34).

- (b) trialurilor clinice menționate în cererile de autorizație pentru trialuri clinice în conformitate cu articolul 25 alineatul (5) din Regulamentul (UE) nr. 536/2014;
- (c) trialurilor clinice efectuate în țări terțe și care sunt menționate în cererile de autorizație de introducere pe piață în Uniune.

#### Articolul 2

### Termenul pentru inspecții

Inspecțiile pot avea loc în oricare dintre următoarele situații:

- (a) înainte, în timpul sau după efectuarea trialurilor clinice;
- (b) în cadrul verificării cererilor de autorizație de introducere pe piață;
- (c) în cadrul monitorizării ulterioare acordării autorizației de introducere pe piață.

#### Articolul 3

### Sistemul de calitate

(1) Fiecare stat membru trebuie să instituie un sistem de calitate elaborat în mod corespunzător pentru a se asigura că procedurile de inspecție sunt respectate și monitorizate în mod constant.

Statele membre mențin aceste sisteme de calitate actualizate.

(2) Fiecare inspector trebuie să aibă acces la procedurile standard de operare, detaliile cu privire la funcțiile și responsabilitățile sale și cerințele de formare și să respecte cele de mai sus.

## CAPITOLUL II

### INSPECTORI

#### Articolul 4

### Calificări, formare și experiență

(1) Inspectorii trebuie să fi absolvit studii universitare sau să aibă o experiență echivalentă în medicină, farmacie, farmacologie, toxicologie sau alte domenii relevante pentru principiile bunelor practici clinice.

(2) Inspectorii trebuie să beneficieze de o formare corespunzătoare, incluzând participarea la inspecții. Necesitățile de formare ale acestora, necesare pentru a-și menține sau a-și îmbunătăți competențele, trebuie evaluate în mod regulat de către o persoană desemnată pentru această sarcină.

(3) Inspectorii trebuie să cunoască principiile și procesele care se aplică în domeniul elaborării medicamentelor și al cercetării clinice și să aibă cunoștințe despre legislația Uniunii și legislația națională aplicabile și despre orientările privind efectuarea trialurilor clinice și acordarea autorizațiilor de introducere pe piață.

(4) Inspectorii trebuie să aibă capacitatea de a face aprecieri profesionale în legătură cu conformitatea cu legislația UE și cu legislația națională și orientările aplicabile. Aceștia trebuie să fie în măsură să evalueze atât integritatea datelor, cât și aspectele legate de efectuarea în mod etic a trialurilor clinice.

(5) Inspectorii trebuie să cunoască procedurile și metodele tehnice de înregistrare și gestionare a datelor clinice, precum și organizarea și reglementarea sistemelor de sănătate din statele membre în cauză și, după caz, din țările terțe.

- (6) Inspectorii trebuie să fie în măsură să evalueze gradul de risc în ceea ce privește siguranța subiecților care participă la un trial clinic, precum și integritatea datelor.
- (7) Inspectorii trebuie să cunoască normele aplicabile în ceea ce privește confidențialitatea și protecția datelor cu caracter personal.
- (8) Statele membre țin evidențe privind calificările, formarea și experiența fiecărui inspector și păstrează respectivele registre actualizate atât timp cât inspectorul se află în serviciu activ.

#### Articolul 5

### Conflicte de interese și imparțialitate

- (1) Inspectorii nu trebuie să fie supuși niciunei influențe care le-ar putea afecta imparțialitatea sau opinia.
- (2) Inspectorii nu trebuie să aibă conflicte de interese. În special, aceștia trebuie să fie independenți de toate părțile următoare:
- (a) sponsorul;
  - (b) investigatorii implicați în trialul clinic;
  - (c) persoanele care finanțează trialul clinic;
  - (d) orice alte părți implicate în desfășurarea trialului clinic.
- (3) Fiecare inspector trebuie să prezinte o declarație anuală privind interesele sale financiare și alte legături cu părțile care ar putea fi inspectate. Această declarație trebuie să fie luată în considerare la numirea unui inspector pentru o anumită inspecție.

## CAPITOLUL III

### PROCEDURILE DE INSPECȚIE

#### Articolul 6

### Obiectul inspecțiilor

Inspectorii trebuie să verifice conformitatea cu cerințele din Regulamentul (UE) nr. 536/2014, inclusiv protecția drepturilor și a bunăstării subiecților trialurilor clinice, calitatea și integritatea datelor generate în cadrul trialului clinic, respectarea principiilor bunelor practici clinice, inclusiv a aspectelor etice și a legislației naționale relevante.

#### Articolul 7

### Proceduri care trebuie stabilite de statele membre

- (1) Statele membre stabilesc procedurile relevante pentru cel puțin următoarele aspecte:
- (a) desemnarea de experți pentru a însoți inspectorii, dacă sunt necesare competențe suplimentare pentru o inspecție;
  - (b) organizarea de inspecții în afara Uniunii;
  - (c) verificarea respectării bunelor practici clinice, inclusiv modalitățile de examinare a procedurilor de gestionare a trialului, cât și a condițiilor în care trialul clinic este planificat, efectuat, monitorizat și înregistrat, precum și măsurile subsecvente, cum ar fi reexaminarea unei analize a cauzelor fundamentale ale unui caz de neconformitate semnificativă și verificarea acțiunilor corective și preventive puse în aplicare de către sponsor.

Statele membre pun la dispoziția publicului normele și procedurile respective.

- (2) Statele membre definesc, de asemenea, competențele experților desemnați să însoțească inspectorii.

*Articolul 8***Inspecții neanunțate**

În cazul în care este necesar, se pot efectua inspecții neanunțate.

*Articolul 9***Colaborarea între statele membre**

- (1) Statele membre colaborează între ele, cu Comisia și cu Agenția Europeană pentru Medicamente pentru a elabora și a îmbunătăți standardele general recunoscute pentru inspecțiile cu privire la bunele practici clinice. Această colaborare poate consta în inspecții mixte, procese și proceduri convenite de comun acord, precum și partajarea experiențelor și a formării.
- (2) Comisia pune la dispoziția publicului toate documentele de orientare privind standardele general recunoscute pentru efectuarea de inspecții, elaborate în colaborare cu statele membre și cu Agenția Europeană pentru Medicamente.
- (3) Agenția Europeană pentru Medicamente prelucrează și pune la dispoziția statelor membre informații cu privire la inspecțiile care sunt avute în vedere, planificate sau efectuate, pentru a ajuta statele membre să asigure utilizarea cât mai eficientă a resurselor de inspecție atunci când își planifică inspecțiile.
- (4) Statele membre pot solicita asistență din partea autorității naționale competente a unui alt stat membru în materie de inspecție.

*Articolul 10***Competențele conferite inspectorilor**

- (1) Inspecțiile sunt efectuate de inspectorii desemnați de statele membre.

Pentru a asigura disponibilitatea competențelor necesare pentru fiecare inspecție, statele membre pot desemna echipe de inspectorii și experți cu calificări corespunzătoare care să însoțească inspectorii.

- (2) Inspectorii sunt abilitați să inspecteze locurile de desfășurare a trialului clinic, documentele, instalațiile, înregistrările, inclusiv registrele pacienților individuali, sistemele de asigurare a calității, datele și orice alte resurse și entități care sunt considerate de către autoritatea competentă a fi legate de trialul clinic.
- (3) La efectuarea unei inspecții, inspectorii sunt împuterniciți să intre în localuri sau în alte spații și trebuie să aibă acces la informații, inclusiv la dosarele individuale ale pacienților.
- (4) Inspectorii sunt abilitați să facă copii ale înregistrărilor și ale documentelor pe hârtie, să imprime înregistrările electronice și să facă fotografii ale spațiilor și ale echipamentelor.
- (5) Inspectorii sunt abilitați să ceară oricărui reprezentant sau membru al personalului entității inspectate și oricărei părți implicate în trialul clinic explicații referitoare la obiectul și scopul inspecției și să înregistreze răspunsurile.
- (6) Inspectorii sunt împuterniciți să contacteze direct participanții la trialurile clinice, în special în cazul unei suspiciuni rezonabile că nu au fost informați în mod adecvat cu privire la participarea lor în cadrul trialului clinic.
- (7) Statele membre trebuie să ofere inspectorilor mijloace adecvate pentru identificarea acestora.
- (8) Statele membre trebuie să stabilească un cadru juridic și administrativ pentru ca inspectorii din alte state membre, la cerere și după caz, să aibă acces la localuri și la toate sediile tuturor entităților legate de trialul clinic, precum și la datele conexe.

*Articolul 11***Recunoașterea concluziilor inspecțiilor**

Inspectorii efectuează inspecții în numele Uniunii. Rezultatele acestor inspecții trebuie să fie recunoscute de toate statele membre.

În cazul unor divergențe între statele membre în ceea ce privește verificarea conformității cu legislația aplicabilă, statele membre sau Agenția Europeană pentru Medicamente, în cadrul competențelor sale prevăzute în Regulamentul (CE) nr. 726/2004 al Parlamentului European și al Consiliului <sup>(1)</sup>, informează Comisia în acest sens. După consultarea statelor membre și a Agenției Europene pentru Medicamente, Comisia poate solicita o nouă inspecție.

*Articolul 12***Resurse**

Statele membre numesc un număr suficient de inspectori pentru a garanta o verificare eficace a conformității trialurilor clinice cu cerințele aplicabile, precum și raportarea în timp util a rezultatelor inspecției.

*Articolul 13***Rapoartele și înregistrările inspecției**

Fără a aduce atingere obligației de a depune rapoarte de inspecție prin intermediul portalului UE în conformitate cu articolul 78 alineatul (6) din Regulamentul (UE) nr. 536/2014, statele membre trebuie să păstreze, timp de cel puțin 25 ani, evidențe relevante ale inspecțiilor naționale, precum și ale inspecțiilor efectuate în afara teritoriului lor, inclusiv informații privind rezultatele inspecției în ceea ce privește respectarea bunelor practici clinice, precum și privind orice acțiune întreprinsă de către sponsor sau de statul membru respectiv în urma inspecției. Rapoartele inspecțiilor transmise prin intermediul portalului UE nu trebuie să conțină date cu caracter personal ale subiecților trialurilor clinice.

*Articolul 14***Confidențialitatea**

Inspectorii și experții numiți pentru a face parte din echipa de inspecție păstrează confidențialitatea informațiilor la care au acces ca urmare a inspecțiilor cu privire la bunele practici clinice.

**CAPITOLUL IV**

## DISPOZIȚII FINALE

*Articolul 15***Abrogare**

Directiva 2005/28/CE se abrogă începând cu data menționată la articolul 17 al doilea paragraf.

*Articolul 16***Dispoziții tranzitorii**

Directiva 2005/28/CE, cu excepția capitolelor 5 și 6, continuă să se aplice în cazul trialurilor clinice care intră sub incidența Directivei 2001/20/CE, în conformitate cu articolul 98 din Regulamentul (UE) nr. 536/2014.

<sup>(1)</sup> Regulamentul (CE) nr. 726/2004 al Parlamentului European și al Consiliului din 31 martie 2004 de stabilire a procedurilor comunitare privind autorizarea și supravegherea medicamentelor de uz uman și veterinar și de instituire a unei Agenții Europene pentru Medicamente (JO L 136, 30.4.2004, p. 1).

*Articolul 17***Intrare în vigoare**

Prezentul regulament intră în vigoare în a douăzecea zi de la data publicării în *Jurnalul Oficial al Uniunii Europene*.

Acesta se aplică începând cu șase luni de la data publicării în *Jurnalul Oficial al Uniunii Europene* a anunțului prevăzut la articolul 82 alineatul (3) din Regulamentul (UE) nr. 536/2014.

Prezentul regulament este obligatoriu în toate elementele sale și se aplică direct în toate statele membre.

Adoptat la Bruxelles, 24 martie 2017.

*Pentru Comisie*  
*Președintele*  
Jean-Claude JUNCKER

---