PROVEDBENA UREDBA KOMISIJE (EU) 2017/556

od 24. ožujka 2017.

o detaljnim aranžmanima o postupcima inspekcije dobre kliničke prakse u skladu s Uredbom (EU) br. 536/2014 Europskog parlamenta i Vijeća

(Tekst značajan za EGP)

EUROPSKA KOMISIJA,

uzimajući u obzir Ugovor o funkcioniranju Europske unije,

uzimajući u obzir Uredbu (EU) br. 536/2014 Europskog parlamenta i Vijeća od 16. travnja 2014. o kliničkim ispitivanjima lijekova za primjenu kod ljudi te o stavljanju izvan snage Direktive 2001/20/EZ ([1]), a posebno njezin članak 78. stavak 7.,

budući da:

(1) Uredbom (EU) br. 536/2014 utvrđuje se pravni okvir za provođenje u Uniji kliničkih ispitivanja lijekova za primjenu kod ljudi kako bi se osiguralo da su prava, sigurnost i dobrobit ispitanika zaštićeni, a podaci dobiveni kliničkim ispitivanjima pouzdani i konzistentni. Naime, naručitelj kliničkog ispitivanja i ispitivač osiguravaju da se kliničko ispitivanje provodi u skladu s odgovarajućim protokolom i načelima dobre kliničke prakse. U cilju provjere usklađenosti s primjenjivim pravnim zahtjevima, protokolom i načelima dobre kliničke prakse, uključujući norme koje se odnose na integritet podataka i etički aspekt kliničkih ispitivanja, potrebno je provoditi inspekcije u okviru nadležnosti države članice u kojoj se provodi inspekcija.

(2) Inspekcija u okviru kliničkih ispitivanja može se odnositi na dobre proizvođačke prakse u proizvodnji lijekova koji su u fazi ispitivanja ili dobre kliničke prakse u provođenju kliničkih ispitivanja. Člankom 63. Uredbe (EU) br. 536/2014 Komisiju se ovlašćuje da donese delegirane akte u kojima se navode detaljni aranžmani o postupcima inspekcije dobre proizvođačke prakse u proizvodnji lijekova koji su u fazi ispitivanja. Stoga bi se ovom Uredbom trebali samo utvrditi detaljni aranžmani o postupcima inspekcije dobre kliničke prakse te zahtjevi u pogledu izobrazbe i stručne spreme inspektora dobre kliničke prakse.

(3) Države članice mogu provoditi inspekcije kliničkih ispitivanja provedenih u trećim zemljama zato što je kliničko ispitivanje povezano s kliničkim ispitivanjem odobrenim u Uniji ili zato što se na podatke iz kliničkog ispitivanja upućuje u zahtjevu za odobrenje kliničkog ispitivanja u Uniji. Tim bi se inspekcijama trebalo moći provjeriti jesu li takva klinička ispitivanja provedena u skladu s normama koje su jednakovrijedne normama Unije. Inspekcije kliničkih ispitivanja u trećim zemljama mogu se provoditi i kako bi se provjerilo jesu li klinička ispitivanja na čije se rezultate upućuje u zahtjevima za odobrenje za stavljanje u promet u Uniji, u skladu s etičkim zahtjevima iz Uredbe (EU) br. 536/2014. Stoga bi se odredbe o detaljnim aranžmanima o postupcima inspekcije trebale primjenjivati i na inspekcije koje se provode izvan Unije u skladu s Uredbom (EU) br. 536/2014.

(4) Na Međunarodnoj konferenciji o usklađivanju („ICH”) 1995. postignut je konsenzus o usklađenom pristupu dobroj kliničkoj praksi. U skladu s člankom 47. Uredbe (EU) br. 536/2014, naručitelj ispitivanja trebao bi pri izradi protokola kliničkog ispitivanja i provođenju kliničkog ispitivanja na odgovarajući način uzeti u obzir smjernice ICH-a. Pod uvjetom da su te smjernice u skladu s relevantnim pravom Unije i smjernicama EU-a, inspektori bi se trebali pozivati na njih, no uzimati u obzir specifičnosti svakog ispitivanja.

(5) Od država članica trebalo bi se zahtijevati da uspostave sustav osiguranja kvalitete kako bi se nadziralo i dosljedno pratilo provođenje inspekcija. Sustav osiguranja kvalitete koji dobro funkcionira trebao bi imati organizacijsku strukturu, jasno definirane procese i postupke, među ostalim standardne operativne postupke koje inspektori moraju poštovati pri izvršavanju svojih zadaća, jasno i detaljno definirane dužnosti i odgovornosti inspektora, uvjete stalne izobrazbe te odgovarajuće resurse i mehanizme za uklanjanje neusklađenosti.

([1]) SL L 158, 27.5.2014., str. 1.

(6) Potrebno je omogućiti inspektorima praktičnu djelotvornost odredbi o dobroj kliničkoj praksi. Taj bi se cilj trebao odražavati u minimalnim zahtjevima koji se odnose na stručnu spremu inspektora, posebno u pogledu obrazovanja i izobrazbe. Iz istih bi razloga trebalo utvrditi detaljna pravila o postupcima inspekcije.

(7) Kako bi se osigurala djelotvornost inspekcije, inspektorima bi se trebale dodijeliti potrebne ovlasti za pristup prostorima i podacima. To se posebno odnosi na sve laboratorije koji se upotrebljavaju za analizu u kliničkom ispitivanju, sve prostore ugovornih istraživačkih organizacija i prostore naručitelja ispitivanja. Trebali bi biti ovlašteni i za kontaktiranje s ispitanicima u opravdanim slučajevima.

(8) Kako bi se osigurala usklađenost s aranžmanima o postupcima inspekcije dobre kliničke prakse i u skladu s člankom 77. Uredbe (EU) br. 536/2014 države članice trebale bi, ako je to potrebno, poduzeti korektivne mjere. Ako se tijekom inspekcije ustanovi znatno nepoštovanje ili kršenje pravila te ako naručitelji ispitivanja ne priznaju ovlasti inspektora, države članice trebale bi primijeniti sankcije.

(9) Kako bi se osigurala zaštita povjerljivih podataka, posebno osobnih zdravstvenih podataka ispitanika koji sudjeluju u kliničkom ispitivanju te poslovno povjerljivih informacija, inspektori i stručnjaci koji sudjeluju u inspekcijama trebali bi poštovati najviše standarde povjerljivosti i primjenjive zahtjeve iz prava Unije, nacionalnih zakona i međunarodnih sporazuma. Inspektori i stručnjaci koji sudjeluju u inspekcijama trebali bi tijekom obrade osobnih podataka ispunjavati uvjete iz Direktive br. 95/46/EZ Europskog parlamenta i Vijeća ([1]).

(10) Direktivu Komisije 2005/28/EZ ([2]) trebalo bi staviti izvan snage kako bi se osiguralo da se na provođenje inspekcija dobre kliničke prakse pri kliničkim ispitivanjima primjenjuje samo jedan skup pravila, uključujući klinička ispitivanja koja su uređena Direktivom 2001/20/EZ Europskog parlamenta i Vijeća ([3]). Međutim, kako bi se osigurala usklađenost s člankom 98. Uredbe (EU) br. 536/2014 o uspostavi prijelaznog razdoblja uz zadržavanje, u pogledu određenih zahtjeva za odobrenje kliničkog ispitivanja, primjenjivosti Direktive 2001/20/EZ, Direktiva 2005/28/EZ, s iznimkom njezinih poglavlja 5. i 6., koji se odnose na provođenje inspekcija dobre kliničke prakse i inspektore, trebala bi ostati na snazi tijekom tog prijelaznog razdoblja za sva klinička ispitivanja odobrena na temelju Direktive 2001/20/EZ.

(11) Ova bi se Uredba trebala početi primjenjivati istodobno s Uredbom (EU) br. 536/2014.

(12) Mjere predviđene ovom Uredbom u skladu su s mišljenjem Stalnog odbora za lijekove za humanu uporabu,

DONIJELA JE OVU UREDBU:

POGLAVLJE I.

OPĆE ODREDBE

Članak 1.

Područje primjene

Ova se Uredba primjenjuje na sljedeće inspekcije:

(a) kliničkih ispitivanja koja se provode u Uniji, uključujući mjesta kliničkih ispitivanja povezana s tim ispitivanjima koja su smještena izvan Unije;

([1]) Direktiva 95/46/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 24. listopada 1995. o zaštiti pojedinaca u vezi s obradom osobnih podataka i o slobodnom protoku takvih podataka (SL L 281, 23.11.1995., str. 31.).

([2]) Direktiva Komisije 2005/28/EZ od 8. travnja 2005. o utvrđivanju načela i detaljnih smjernica za dobru kliničku praksu za lijekove za humanu uporabu koji su u fazi ispitivanja te zahtjeva za dobivanje odobrenja za proizvodnju ili uvoz takvih lijekova (SL L 91, 9.4.2005., str. 13.)

([3]) Direktiva 2001/20/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 4. travnja 2001. o usklađivanju zakonodavstava i drugih propisa država članica koji se odnose na provedbu dobre kliničke prakse prilikom provođenja kliničkih ispitivanja lijekova za humanu uporabu (SL L 121, 1.5.2001., str. 34.)

(b) kliničkih ispitivanja iz zahtjevâ za odobrenje kliničkog ispitivanja u skladu s člankom 25. stavkom 5. Uredbe (EU) br. 536/2014;

(c) kliničkih ispitivanja koja se provode u trećim zemljama, a koja su navedena u zahtjevima za odobrenje za stavljanje u promet u Uniji.

Članak 2.

Vremenski okvir provođenja inspekcija

Inspekcija se može provesti pod bilo kojom od sljedećih okolnosti:

(a) prije, tijekom ili nakon provođenja kliničkog ispitivanja;

(b) kao dio provjere zahtjevâ za odobrenje za stavljanje u promet;

(c) nakon izdavanja odobrenja za stavljanje u promet.

Članak 3.

Sustav osiguranja kvalitete

1. Svaka država članica uspostavlja pravilno osmišljen sustav osiguranja kvalitete u okviru kojeg se nadzire i dosljedno prati provođenje inspekcija.

Države članice ažuriraju navedene sustave osiguranja kvalitete.

2. Svaki inspektor ima pristup standardnim operativnim postupcima, pojedinostima o svojim dužnostima, odgovornostima i zahtjevima u pogledu izobrazbe te djeluje u skladu s time.

POGLAVLJE II.

INSPEKTORI

Članak 4.

Stručna sprema, izobrazba i iskustvo

1. Inspektori moraju imati završeno sveučilišno obrazovanje ili ekvivalentno iskustvo u području medicine, farmacije, farmakologije, toksikologije ili drugim područjima povezanima s načelima dobre kliničke prakse.

2. Inspektori pohađaju odgovarajuću izobrazbu, koja obuhvaća i sudjelovanje u inspekcijama. Njihove potrebe u pogledu izobrazbe, nužne za održavanje ili poboljšanje njihovih vještina, redovito procjenjuju za to imenovane osobe.

3. Inspektori su upoznati s načelima i procesima koji se primjenjuju pri razvoju lijekova i kliničkih ispitivanja te s primjenjivim pravom Unije, nacionalnim zakonodavstvom i smjernicama za provođenje kliničkih ispitivanja te dodjelu odobrenja za stavljanje u promet.

4. Inspektori su sposobni donositi profesionalne prosudbe o usklađenosti s primjenjivim zakonodavstvom Unije, nacionalnim zakonodavstvom i smjernicama. Sposobni su ocijeniti integritet podataka i aspekte povezane s etičkim provođenjem kliničkih ispitivanja.

5. Inspektori su upoznati s postupcima i tehničkim metodama za evidentiranje kliničkih podataka i upravljanje njima te s organizacijom i uređenjem zdravstvenih sustava u relevantnim državama članicama, a po potrebi i u trećim zemljama.

6. Inspektori su sposobni procijeniti stupanj rizika za sigurnost ispitanika uključenih u kliničko ispitivanje i integritet podataka.

7. Inspektori su svjesni primjenjivih pravila o povjerljivosti i zaštiti osobnih podataka.

8. Države članice vode evidenciju o stručnoj spremi, izobrazbi i iskustvu svakog inspektora i ažuriraju tu evidenciju dok je god inspektor na dužnosti.

Članak 5.

Sukob interesa i nepristranost

1. Inspektori ne smiju biti izloženi ničemu što bi moglo utjecati na njihovu nepristranost ili prosudbu.

2. Inspektori ne smiju biti u sukobu interesa. Konkretno, neovisni su o svim sljedećim stranama:

(a) naručitelju ispitivanja;

(b) ispitivačima koji sudjeluju u kliničkom ispitivanju;

(c) osobama koje financiraju kliničko ispitivanje;

(d) bilo kojoj drugoj strani uključenoj u provođenje kliničkog ispitivanja.

3. Svaki inspektor daje godišnju izjavu o svojim financijskim interesima i ostalim poveznicama sa stranama koje će možda biti podvrgnute inspekcijama. Ta se izjava uzima u obzir za potrebe određivanja inspektora za određenu inspekciju.

POGLAVLJE III.

POSTUPCI INSPEKCIJE

Članak 6.

Predmet inspekcija

Inspektori provjeravaju usklađenost sa zahtjevima iz Uredbe (EU) br. 536/2014, među ostalim zaštitu prava i dobrobit ispitanika koji sudjeluju u kliničkom ispitivanju, kvalitetu i integritet podataka dobivenih kliničkim ispitivanjem te usklađenost s načelima dobre kliničke prakse, uključujući etičke aspekte i relevantno nacionalno zakonodavstvo.

Članak 7.

Postupci koje utvrđuju države članice

1. Države članice utvrđuju odgovarajuće postupke barem za sljedeće:

(a) imenovanje stručnjaka koji su u pratnji inspektora, ako je za inspekciju potrebno dodatno stručno znanje;

(b) organizaciju inspekcija izvan Unije;

(c) provjeru usklađenosti s dobrom kliničkom praksom, uključujući načine ispitivanja postupaka upravljanja studijom i uvjete pod kojima se ispitivanja planiraju, provode, prate i evidentiraju te naknadne mjere, primjerice reviziju analize temeljnog uzroka znatne neusklađenosti te provjeru korektivnih i preventivnih mjera koje provodi naručitelj ispitivanja.

Države članice osiguravaju da su ti postupci i pravila javno dostupni.

2. Države članice utvrđuju i ovlasti imenovanih stručnjaka u pratnji inspektora.

Članak 8.

Nenajavljene inspekcije

Inspekcija može, prema potrebi, biti nenajavljena.

Članak 9.

Suradnja među državama članicama

1. Države članice surađuju međusobno, s Komisijom i s Europskom agencijom za lijekove radi poboljšanja i unapređenja općepriznatih standarda provođenja inspekcija dobre kliničke prakse. Ta suradnja može biti u obliku zajedničkih inspekcija, dogovorenih postupaka i procedura te dijeljenja iskustava i izobrazbe.

2. Komisija javno objavljuje sve smjernice o općepriznatim standardima za provođenje inspekcija, a sastavljaju se u suradnji s državama članicama i Europskom agencijom za lijekove.

3. Europska agencija za lijekove obrađuje i stavlja na raspolaganje državama članicama podatke o inspekcijama koje su predviđene, zakazane ili provedene, kako bi državama članicama pomogla da pri planiraju inspekcija osiguraju najučinkovitiju uporabu resursa za inspekcije.

4. Države članice za potrebe inspekcije mogu zatražiti pomoć nacionalnog nadležnog tijela druge države članice.

Članak 10.

Ovlasti inspektora

1. Inspekcije provode inspektori koje imenuju države članice.

Kako bi osigurale potrebne vještine za svaku inspekciju, države članice mogu imenovati timove inspektora i stručnjake s odgovarajućom stručnom spremom koji će biti u pratnji inspektora.

2. Inspektori imaju pravo pristupa mjestima kliničkih ispitivanja, dokumentima, prostorima, evidencijama (uključujući evidencije pojedinačnih pacijenata), mehanizmima za osiguranje kvalitete, podacima te ostalim resursima i tijelima za koje nadležno tijelo procijeni da su povezani s kliničkim ispitivanjem.

3. Tijekom inspekcije inspektori su ovlašteni ulaziti u mjesta kliničkih ispitivanja i druge povezane prostore te imaju pristup podacima, uključujući evidencije pojedinačnih pacijenata.

4. Inspektori imaju pravo umnožavati evidencije u elektroničkom i tiskanom obliku, ispisivati elektroničke evidencije te fotografirati prostore i opremu.

5. Inspektori imaju pravo od bilo kojeg predstavnika ili zaposlenika tijela nad kojim se provodi inspekcija te svih strana koje sudjeluju u kliničkom ispitivanju zatražiti objašnjenja koja se odnose na predmet i svrhu inspekcije te evidentirati odgovore.

6. Inspektori su ovlašteni izravno kontaktirati s ispitanicima, posebno ako postoji opravdana sumnja u to da nisu bili na odgovarajući način informirani o svojem sudjelovanju u kliničkom ispitivanju.

7. Države članice inspektorima osiguravaju primjerena sredstva za identifikaciju.

8. Države članice uspostavljaju pravni i upravni okvir kako bi osigurale da inspektori iz drugih država članica, na zahtjev i prema potrebi, imaju pristup mjestima kliničkih ispitivanja, svim prostorima svih tijela povezanih s kliničkim ispitivanjem i s time povezanim podacima.

Članak 11.

Priznavanje zaključaka inspekcije

Inspektori provode inspekcije u ime Unije. Rezultate tih inspekcija priznaju sve države članice.

U slučaju razilaženja među državama članicama u pogledu provjere usklađenosti s primjenjivim zakonodavstvom, države članice ili Europska agencija za lijekove obavještavaju Komisiju u okviru svojih ovlasti predviđenih Uredbom (EZ) br. 726/2004 Europskog parlamenta i Vijeća ([1]). Nakon savjetovanja s predmetnim državama članicama i Europskom agencijom za lijekove Komisija može zatražiti novu inspekciju.

Članak 12.

Resursi

Država članica imenuje dovoljan broj inspektora koji osiguravaju učinkovitu provjeru usklađenosti kliničkih ispitivanja s primjenjivim zahtjevima i pravovremeno izvješćivanje o nalazima inspekcije.

Članak 13.

Izvješća o inspekciji i evidencija

Ne dovodeći u pitanje obvezu dostavljanja izvješća o inspekciji putem portala EU-a u skladu s člankom 78. stavkom 6. Uredbe (EU) br. 536/2014, države članice najmanje 25 godina čuvaju odgovarajuće evidencije nacionalnih inspekcija i inspekcija provedenih izvan njihova državnog područja, uključujući podatke o rezultatima inspekcije usklađenosti s dobrom kliničkom praksom te sve mjere koje provodi naručitelj ili država članica u okviru mjera praćenja inspekcije. Izvješća o inspekciji koja se dostavljaju putem portala EU-a ne sadržavaju osobne podatke ispitanika koji sudjeluju u kliničkim ispitivanjima.

Članak 14.

Povjerljivost

Inspektori i stručnjaci koji su imenovani kao članovi inspekcijskog tima poštuju povjerljivost informacija kojima imaju pristup u okviru inspekcija usklađenosti s dobrom kliničkom praksom.

POGLAVLJE IV.

ZAVRŠNE ODREDBE

Članak 15.

Stavljanje izvan snage

Direktiva 2005/28/EZ stavlja se izvan snage od datuma iz drugog stavka članka 17.

Članak 16.

Prijelazne odredbe

Direktiva 2005/28/EZ, osim njezinih poglavlja 5. i 6., nastavlja se primjenjivati na klinička ispitivanja uređena Direktivom 2001/20/EZ u skladu s člankom 98. Uredbe (EU) br. 536/2014.

([1]) Uredba (EZ) br. 726/2004 Europskog parlamenta i Vijeća od 31. ožujka 2004. o utvrđivanju postupaka odobravanja primjene i postupaka nadzora nad primjenom lijekova koji se rabe u humanoj i veterinarskoj medicini, te uspostavi Europske agencije za lijekove (SL L 136, 30.4.2004., str. 1.).

Članak 17.

Stupanje na snagu

Ova Uredba stupa na snagu dvadesetog dana od dana objave u *Službenom listu Europske unije*.

Počinje se primjenjivati šest mjeseci od dana objave u *Službenom listu Europske unije* obavijesti iz članka 82. stavka 3. Uredbe (EU) br. 536/2014.

Ova je Uredba u cijelosti obvezujuća i izravno se primjenjuje u svim državama članicama.

Sastavljeno u Bruxellesu 24. ožujka 2017.

Za Komisiju

Predsjednik

Jean-Claude JUNCKER