

KOMISJONI RAKENDUSMÄÄRUS (EL) 2017/556,**24. märts 2017,****milles käsitletakse hea kliinilise tava järgimise inspekteerimise korra üksikasjalikku korraldust vastavalt Euroopa Parlamendi ja nõukogu määrusele (EL) nr 536/2014****(EMPs kohaldatav tekst)**

EUROOPA KOMISJON,

võttes arvesse Euroopa Liidu toimimise lepingut,

võttes arvesse Euroopa Parlamendi ja nõukogu 16. aprilli 2014. aasta määrust (EL) nr 536/2014, milles käsitletakse inimtervishoius kasutatavate ravimite kliinilisi uuringuid ja millega tunnistatakse kehtetuks direktiiv 2001/20/EÜ, ⁽¹⁾ eriti selle artikli 78 lõiget 7,

ning arvestades järgmist:

- (1) Määruses (EL) nr 536/2014 on sätestatud liidus inimtervishoius kasutatavate ravimite kliiniliste uuringute tegemise õigusraamistik, et tagada uuringus osalejate õiguste, ohutuse ja heaolu kaitse ning kõnealuste uuringute käigus saadud andmete usaldusväärsus ja stabiilsus. Eelkõige peavad kliinilise uuringu sponsor ja uurija tagama, et kliiniline uuring teostatakse vastavalt asjaomasele uuringuplaanile ja hea kliinilise tava põhimõtetele. Vastavust kohaldatavatele õigusnõuetele, uuringuplaanile ja hea kliinilise tava põhimõtetele, sealhulgas andmetervikluse ja kliinilise uuringu eetilise tegemise standarditele, tuleb kontrollida inspekteerimiste käigus, mida tehakse selle liikmesriigi vastutusel, kus inspekteerimine toimub.
- (2) Kliiniliste uuringute käigus võidakse inspekteerida uuritavate ravimite häid tootmistavasid või kliiniliste uuringute läbiviimise head kliinilist tava. Määruse (EL) nr 536/2014 artikliga 63 antakse komisjonile õigus võtta vastu delegeeritud õigusakte hea tootmistava põhimõtete inspekteerimise üksikasjaliku korra täpsustamiseks uuritavate ravimite puhul. Seepärast tuleks käesoleva määrusega ette näha üksnes hea kliinilise tava järgimise inspekteerimise korra üksikasjalik korraldus ning hea kliinilise tava inspektorite koolitus- ja kvalifikatsiooninõuded.
- (3) Liikmesriigid võivad inspekteerida kolmandates riikides tehtud kliinilisi uuringuid juhul, kui kliiniline uuring on seotud liidus lubatud kliinilise uuringuga, või juhul, kui kliinilise uuringu andmetele viidatakse liidus esitatud kliinilise uuringu loa taotluses. Kõnealused inspeksioonid peaksid võimaldama kindlaks teha, kas nimetatud kliinilised uuringud tehti liidu standarditega samaväärseid standardeid järgides. Kolmandates riikides tehtavaid kliinilisi uuringuid võib inspekteerida ka selleks, et teha kindlaks, kas kliinilised uuringud, mille tulemustele viidatakse liidu müügi loa taotlustes, vastavad määruses (EL) nr 536/2014 sätestatud eetikanõuetele. Seepärast tuleks inspekteerimise korra üksikasjalikke eeskirju käsitlevaid sätteid kohaldada ka väljaspool liitu määruse (EL) nr 536/2014 kohaselt tehtud inspekteerimiste suhtes.
- (4) Inimravimite tehniliste nõuete rahvusvaheline ühtlustamisnõukogu (edaspidi „ühtlustamisnõukogu“) jõudis 1995. aastal konsensusele heale kliinilisele tavale ühtse lähenemisviisi esitamises. Määruse (EL) nr 536/2014 artikli 47 kohaselt peaks sponsor uuringuplaani koostamisel ja kliinilise uuringu tegemisel võtma nõuetekohaselt arvesse ühtlustamisnõukogu kehtestatud suuniseid. Niivõrd kui kõnealused suunised on kooskõlas ELi asjaomaste õigusaktide ja suunistega, peaksid inspektorid juhinduma ühtlustamisnõukogu suunistest, võttes arvesse iga uuringu eripära.
- (5) Liikmesriigid peaksid olema kohustatud looma kvaliteedisüsteemid, et tagada inspekteerimise korra järgimine ja järjepidev järelevalve. Hästi toimiv kvaliteedisüsteem peaks hõlmama organisatsioonilist struktuuri, selgeid protsesse ja menetlusi, sealhulgas standardset töökorda, mida inspektorid peavad ülesannete täitmisel järgima, inspektorite ülesannete ja kohustuste selgelt määratletud üksikasju ning olemasolevaid koolitusnõudeid, samuti asjakohaseid ressursse ja mehhanisme, mille eesmärk on kõrvaldada mittevastavused.

⁽¹⁾ ELT L 158, 27.5.2014, lk 1.

- (6) Inspektoritel peab olema võimalik tagada head kliinilist tava käsitlevate sätete praktiline tõhusus. Kõnealune eesmärk peaks olema kajastatud inspektorite kvalifikatsiooni, eelkõige nende haridust ja koolitust käsitlevates miinimumnõuetes. Samadel põhjustel tuleks sätestada ka inspekteerimise korra üksikasjalik korraldus.
- (7) Inspekteerimise tõhususe tagamiseks tuleks inspektoritele anda vajalikud volitused ruumidele ja andmetele juurdepääsuks. See hõlmab eelkõige kliinilise uuringu analüüse teinud laboreid, lepinguosalise uurimisorganisatsiooni rajatise või sponsori ruume. Inspektoritel peaksid ühtlasi olema volitused võtta põhjendatud juhtudel ühendust uuringus osalejatega.
- (8) Et tagada vastavus hea kliinilise tava järgimise inspekteerimise korrale ja kooskõlas määruse (EL) nr 536/2014 artikliga 77, peaksid liikmesriigid võtma vajaduse korral parandusmeetmeid. Kui inspekteerimise käigus tuvastatakse oluline mittevastavus või rikkumine või kui sponsorid ei tunnista inspektorite uurimisvolitusi, peaks liikmesriikidel olema võimalus määrata karistusi.
- (9) Konfidentsiaalse teabe, eelkõige kliinilistes uuringutes osalejate terviseandmete ja konfidentsiaalse äriteabe kaitse tagamiseks peaksid inspekteerimises osalevad inspektorid ja eksperdid järgima kõrgeimaid konfidentsiaalsustandardeid ning liidu õigusest, liikmesriikide õigusest ja rahvusvahelistest lepingutest tulenevaid kohaldatavaid nõudeid. Inspektorid ja inspekteerimises osalevad eksperdid peaksid isikuandmete töötlemisel järgima Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiivi 95/46/EÜ⁽¹⁾ nõudeid.
- (10) Komisjoni direktiiv 2005/28/EÜ⁽²⁾ tuleks tunnistada kehtetuks, tagamaks, et kliiniliste uuringute, sealhulgas Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiiviga 2001/20/EÜ⁽³⁾ hõlmatud kliiniliste uuringute hea kliinilise tava rakendamise inspekteerimise suhtes kohaldatakse ainult ühte eeskirjade kogu. Selleks et tagada siiski kooskõla määruse (EL) nr 536/2014 artikliga 98, milles on sätestatud üleminekuperiood direktiivi 2001/20/EÜ kohaldatavuse jätkamiseks seoses kliiniliste uuringute teatavate loataotlustega, tuleks direktiivi 2005/28/EÜ, võtmata arvesse selle 5. ja 6. peatükki, milles osutatakse hea kliinilise tava järgimise inspekteerimise korrale ja inspektoritele, kohaldada kõnealusel üleminekuperioodil jätkuvalt kõikide direktiivi 2001/20/EÜ kohaselt lubatud kliiniliste uuringute suhtes.
- (11) Käesolevat määrust tuleks hakata kohaldama samal ajal kui määrust (EL) nr 536/2014.
- (12) Käesolevas määruses sätestatud meetmed on kooskõlas inimtervishoius kasutatavate ravimite alalise komitee arvamusega,

ON VASTU VÕTNUD KÄESOLEVA MÄÄRUSE:

I PEATÜKK

ÜLDSÄTTED

Artikkel 1

Kohaldamisala

Käesolevat määrust kohaldatakse järgmiste inspekteerimiste suhtes:

- a) liidus tehtavad kliinilised uuringud, sealhulgas kõnealuste uuringutega seotud kliinilise uuringu kohad, mis asuvad liidust väljaspool;

⁽¹⁾ Euroopa Parlamendi ja nõukogu 24. oktoobri 1995. aasta direktiiv 95/46/EÜ üksikisikute kaitse kohta isikuandmete töötlemisel ja selliste andmete vaba liikumise kohta (ELT L 281, 23.11.1995, lk 31).

⁽²⁾ Komisjoni 8. aprilli 2005. aasta direktiiv 2005/28/EÜ, millega kehtestatakse inimtervishoius kasutatavate uuritavate ravimite hea kliinilise tava põhimõtted ja suunised ning nõuded nimetatud ravimite tootmis- ja impordilubadele (ELT L 91, 9.4.2005, lk 13).

⁽³⁾ Euroopa Parlamendi ja nõukogu 4. aprilli 2001. aasta direktiiv 2001/20/EÜ liikmesriikide õigusnormide ühtlustamise kohta, mis käsitlevad hea kliinilise tava rakendamist inimtervishoius kasutatavate ravimite kliinilistes uuringutes (EÜT L 121, 1.5.2001, lk 34).

- b) kliinilised uuringud, millele viidatakse kliinilise uuringu loa taotlustes vastavalt määruse (EL) nr 536/2014 artikli 25 lõikele 5;
- c) kolmandates riikides tehtavad kliinilised uuringud, millele viidatakse liidu müügiloa taotlustes.

Artikkel 2

Inspekteerimise ajakava

Inspekteerimine võib toimuda ühes järgmistest olukordadest:

- a) enne kliinilise uuringu tegemist, selle ajal või pärast seda;
- b) osana müügiloa taotluse kontrollimisest;
- c) müügiloa andmise järelmeetmena.

Artikkel 3

Kvaliteedisüsteem

1. Iga liikmesriik loob asjakohaselt kavandatud kvaliteedisüsteemi, et tagada inspekteerimise korra täitmine ja järjepidev järelevalve.

Liikmesriigid ajakohastavad kõnealuseid kvaliteedisüsteeme.

2. Igal inspektoril on juurdepääs standardsele töökorrale, oma ülesannete, kohustuste ja koolitusnõuete üksikasjadele ning ta järgib neid.

II PEATÜKK

INSPEKTORID

Artikkel 4

Kvalifikatsioon, koolitus ja kogemus

1. Inspektoritel on lõpetatud ülikooliharidus või samaväärne töökogemus meditsiini-, farmaatsia-, farmakoloogia-, toksikoloogia- või mõnes muus hea kliinilise tava põhimõtete seisukohast olulises valdkonnas.
2. Inspektorid saavad asjakohase koolituse, sealhulgas osalevad nad inspekteerimistel. Nende oskuste säilitamiseks või arendamiseks olulisi koolitusvajadusi hindab regulaarselt selleks määratud isik.
3. Inspektorid tunnevad ravimite väljatöötamisel ja kliinilistel uuringutel kohaldatavaid põhimõtteid ja protsesse ning teavad kliiniliste uuringute tegemise ja müügilubade andmise suhtes kohaldatavaid liidu ja riikide õigusakte ning suuniseid.
4. Inspektorid suudavad teha professionaalseid otsuseid kohaldatavatele liidu ja riiklikele õigusaktidele ning suunistele vastavuse kohta. Nad on võimelised hindama andmeterviklust, samuti kliinilise uuringu eetilise tegemisega seotud aspekte.
5. Inspektorid tunnevad kliiniliste andmete dokumenteerimis- ja haldamisprotseduure ja -süsteeme, samuti asjaomaste liikmesriikide ja vajaduse korral kolmandate riikide tervishoiusüsteeme.

6. Nad on võimelised hindama nii kliinilises uuringus osalejate ohutusega seoses riskiastet kui ka andmeterviklust.
7. Inspektorid on teadlikud konfidentsiaalsuse ja isikuandmete kaitsega seoses kohaldatavatest eeskirjadest.
8. Liikmesriigid säilitavad iga inspektori kvalifikatsiooni, koolitust ja kogemust käsitlevaid dokumente ning ajakohastavad neid dokumente, kuni inspektor täidab oma tööülesandeid.

Artikkel 5

Huvide konflikt ja erapooletus

1. Inspektorid on täielikult sõltumatud mis tahes mõjutustest, mis võivad mõjutada nende erapooletust või otsust.
2. Inspektoritel puudub huvide konflikt. Eelkõige on nad sõltumatud järgmistest osalejatest:
 - a) sponsor;
 - b) kliinilises uuringus osalevad uurijad;
 - c) kliinilist uuringut rahastavad isikud;
 - d) mis tahes muud osalejad, kes on seotud kliinilise uuringu tegemisega.
3. Kõik inspektorid esitavad oma majanduslike huvide deklaratsiooni ja muud sidemed potentsiaalselt inspekteeritavate osalejatega. Kõnealust deklaratsiooni võetakse arvesse konkreetsele inspekteerimisele inspektori määramisel.

III PEATÜKK

INSPEKTEERIMISMENETLUS

Artikkel 6

Inspekteerimiste reguleerimisese

Inspektorid kontrollivad vastavust määruse (EL) nr 536/2014 nõuetele, sealhulgas kliinilises uuringus osalejate õiguste kaitse ja heaolu, kliinilises uuringus saadud andmete kvaliteet ja terviklus, vastavus hea kliinilise tava põhimõtetele, sealhulgas eetikaaspektid ja asjaomased riiklikud õigusaktid.

Artikkel 7

Liikmesriikides kehtestatav kord

1. Liikmesriigid kehtestavad asjakohase korra vähemalt järgmistest valdkondades:
 - a) inspektoreid saatvate ekspertide nimetamine, kui inspekteerimisel vajatakse täiendavat ekspertiisi;
 - b) inspekteerimiste korraldamine väljaspool liitu;
 - c) hea kliinilise tava järgimise kontrollimine, sealhulgas üksikasjad, mida kasutatakse, et vaadelda nii uuringu haldamise korda ja tingimusi, mis on aluseks kliiniliste uuringute kavandamisel, korraldamisel, järelevalvel ja dokumenteerimisel, kui ka kontrollimeetmeid, nagu olulise mittevastavuse peamist põhjust käsitleva analüüsi läbivaatamine ning sponsori võetud parandus- ja ennetusmeetmete kontrollimine.

Liikmesriigid teevad kõnealuse korra ja eeskirjad avalikult kättesaadavaks.

2. Samuti määratlevad liikmesriigid inspektoreid saatma määratud ekspertide volitused.

*Artikkel 8***Etteteatamata inspekteerimine**

Inspekteerimine võib vajaduse korral toimuda ette teatamata.

*Artikkel 9***Liikmesriikide koostöö**

1. Liikmesriigid teevad koostööd omavahel, komisjoniga ja Euroopa Ravimiametiga, et töötada välja ning täiustada hea kliinilise tava rakendamise inspekteerimise ühiselt tunnustatud standardeid. Kõnealune koostöö võib toimuda ühisinspekteerimiste, kokkulepitud protsesside ja menetluste ning kogemuste ja koolituse jagamisena.
2. Komisjon teeb avalikult kättesaadavaks mis tahes juhised, milles käsitletakse inspekteerimiste ühiselt tunnustatud standardeid, mis on välja töötatud liikmesriikide ja Euroopa Ravimiameti vahelises koostöös.
3. Euroopa Ravimiamet töötleb ja teeb liikmesriikidele kättesaadavaks teabe ette nähtavate, kavandatavate või toimuvate inspekteerimiste kohta, et aidata liikmesriikidel oma inspekteerimiste kavandamisel inspekteerimisressursse kõige tõhusamalt kasutada.
4. Liikmesriigid võivad paluda inspekteerimisalast abi teise liikmesriigi pädevalt asutuselt.

*Artikkel 10***Inspektorite volitused**

1. Inspekteerimisi viivad läbi liikmesriigi määratud inspektorid.

Et tagada oskuslik inspekteerimine, võivad liikmesriigid määrata inspektorite rühmi ja nimetada vajaliku kvalifikatsiooniga eksperte inspektoreid saatma.

2. Inspektoritel on õigus inspekteerida kliinilise uuringu kohti, dokumente, ruume, protokolle, sealhulgas individuaalseid tervisekaarte, kvaliteedi korraldust, andmeid ning mis tahes muid ressursse ja üksusi, mida pädev asutus käsitab kliinilise uuringuga seotuna.
3. Inspekteerimise tegemisel on inspektoritel volitused siseneda tegevuskohta, muudesse seotud ruumidesse ning pääseda ligi andmetele, sealhulgas individuaalsetele tervisekaartidele.
4. Inspektoritel on õigus teha koopiaid protokollidest ja paber kandjal dokumentidest, trükkida välja elektroonilisi andmeid ning pildistada ruume ja seadmeid.
5. Inspektoritel on õigus küsida igalt inspekteeritava üksuse töötajalt ja kliinilisse uuringusse kaasatud osalejalt teema ning inspekteerimise põhjusega seotud selgitusi ja vastus salvestada.
6. Inspektoritel on volitus võtta otse ühendust kliinilises uuringus osalejatega, eelkõige juhul, kui on tekkinud mõistlik kahtlus, et nad ei ole saanud kliinilises uuringus osalemise kohta asjakohast teavet.
7. Liikmesriigid annavad inspektoritele asjakohased vahendid osalejate kindlaks tegemiseks.
8. Liikmesriigid loovad õigus- ja haldusraamistiku, tagamaks, et teiste liikmesriikide inspektoritel on taotluse alusel ja vajaduse korral juurdepääs uuringu kohtadele, kliinilise uuringuga seotud mis tahes üksuse kõigile ruumidele ning asjakohastele andmetele.

*Artikkel 11***Inspekteerimisjärelduste tunnustamine**

Inspektorid inspekteerivad liidu nimel. Kõnealuste inspekteerimiste tulemusi tunnustatakse kõikides liikmesriikides.

Juhul kui liikmesriikide vahel on lahknevusi seoses kohaldatavatele õigusaktidele vastavuse tõendamise, teavitavad liikmesriigid või Euroopa Raviamet oma Euroopa Parlamendi ja nõukogu määrusega (EÜ) nr 726/2004 ⁽¹⁾ ettenähtud volituste raames komisjoni. Komisjon võib pärast kõnealuste liikmesriikide ja Euroopa Raviametiga konsulteerimist nõuda uut inspekteerimist.

*Artikkel 12***Ressursid**

Liikmesriigid määravad asjakohase arvu inspektoreid, et tõhusalt kontrollida kliiniliste uuringute vastavust kohaldatavatele nõuetele ning tagada inspekteerimistulemuste õigeaegne teatamine.

*Artikkel 13***Inspekteerimisaktid ja -protokollid**

Ilma et see piiraks määruse (EL) nr 536/2014 artikli 78 lõike 6 kohast kohustust esitada inspekteerimisaktid ELi portaali kaudu, säilitavad liikmesriigid vähemalt 25 aastat nii riigisiseste kui ka väljaspool riigi territooriumi tehtud inspekteerimiste asjaomased dokumendid, sealhulgas teabe inspekteerimise tulemuste kohta seoses hea kliinilise tava järgimise olukorraga ning teabe sponsori või liikmesriigi poolt inspekteerimise järelmeetmetena võetud mis tahes meetmete kohta. ELi portaali kaudu esitatud inspekteerimisaktid ei sisalda kliinilistes uuringutes osalejate isikuandmeid.

*Artikkel 14***Konfidentsiaalsus**

Inspektorid ja inspekteerimisrühma nimetatud eksperdid säilitavad hea kliinilise tava rakendamise inspekteerimise käigus saadud teabe konfidentsiaalsuse.

IV PEATÜKK

LÖPPSÄTTED

*Artikkel 15***Kehtetuks tunnistamine**

Direktiiv 2005/28/EÜ tunnistatakse kehtetuks alates artikli 17 teises lõigus osutatud kuupäevast.

*Artikkel 16***Üleminekusätted**

Direktiivi 2005/28/EÜ, välja arvatud selle 5. ja 6. peatükki, kohaldatakse jätkuvalt direktiiviga 2001/20/EÜ hõlmatud kliiniliste uuringute suhtes kooskõlas määruse (EL) nr 536/2014 artikliga 98.

⁽¹⁾ Euroopa Parlamendi ja nõukogu 31. märtsi 2004. aasta määrus (EÜ) nr 726/2004, milles sätestatakse ühenduse kord inim- ja veterinaar-ravimite lubade andmise ja järelevalve kohta ning millega asutatakse Euroopa raviamet (ELT L 136, 30.4.2004, lk 1).

*Artikkel 17***Jõustumine**

Käesolev määrus jõustub kahekümnendal päeval pärast selle avaldamist *Euroopa Liidu Teatajas*.

Seda hakatakse kohaldama kuus kuud pärast määruse (EL) nr 536/2014 artikli 82 lõikes 3 osutatud teate *Euroopa Liidu Teatajas* avaldamise kuupäeva.

Käesolev määrus on tervikuna siduv ja vahetult kohaldatav kõikides liikmesriikides.

Brüssel, 24. märts 2017

Komisjoni nimel
president
Jean-Claude JUNCKER
