

**REGOLAMENTO DI ESECUZIONE (UE) 2017/556 DELLA COMMISSIONE****del 24 marzo 2017****recante modalità dettagliate per le procedure di ispezione relative all'applicazione della buona pratica clinica a norma del regolamento (UE) n. 536/2014 del Parlamento europeo e del Consiglio****(Testo rilevante ai fini del SEE)**

LA COMMISSIONE EUROPEA,

visto il trattato sul funzionamento dell'Unione europea,

visto il regolamento (UE) n. 536/2014 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 aprile 2014, sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano e che abroga la direttiva 2001/20/CE <sup>(1)</sup>, in particolare l'articolo 78, paragrafo 7,

considerando quanto segue:

- (1) Il regolamento (UE) n. 536/2014 stabilisce il quadro giuridico per la conduzione di sperimentazioni cliniche di medicinali per uso umano nell'Unione nell'intento di garantire la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti nonché l'affidabilità e la robustezza dei dati sulla sperimentazione clinica. In particolare, il promotore di una sperimentazione clinica e lo sperimentatore sono tenuti a garantire che la sperimentazione clinica sia condotta in conformità al protocollo pertinente e ai principi della buona pratica clinica. L'osservanza delle prescrizioni di legge applicabili, del protocollo e dei principi della buona pratica clinica, come anche delle norme relative all'integrità dei dati e alla conduzione etica della sperimentazione clinica, è soggetta a verifica mediante ispezioni effettuate sotto la responsabilità dello Stato membro in cui esse hanno luogo.
- (2) Le ispezioni in materia di sperimentazioni cliniche possono avere ad oggetto le buone prassi di fabbricazione, per quanto riguarda la fabbricazione dei medicinali sperimentali, come anche la buona pratica clinica per quanto riguarda la conduzione delle sperimentazioni. A norma dell'articolo 63 del regolamento (UE) n. 536/2014 alla Commissione è conferito il potere di adottare atti delegati riguardo alle modalità dettagliate di ispezione per la verifica delle buone prassi di fabbricazione in relazione ai medicinali sperimentali. Il presente regolamento dovrebbe pertanto solo stabilire le modalità dettagliate delle procedure di ispezione relative all'applicazione della buona pratica clinica e le prescrizioni in materia di formazione e qualifiche degli ispettori.
- (3) Gli Stati membri possono effettuare ispezioni di sperimentazioni cliniche condotte in paesi terzi qualora tali sperimentazioni cliniche siano in relazione con sperimentazioni cliniche autorizzate nell'Unione o qualora i dati delle sperimentazioni cliniche siano citati in una domanda di sperimentazione clinica nell'Unione. Tali ispezioni dovrebbero consentire di verificare se le sperimentazioni cliniche di cui sopra sono state realizzate in conformità a norme equivalenti alle norme dell'Unione. Possono essere effettuate ispezioni delle sperimentazioni cliniche in paesi terzi anche per verificare se le sperimentazioni i cui dati sono citati nelle domande di autorizzazione all'immissione in commercio nell'Unione ottemperano ai requisiti etici di cui al regolamento (UE) n. 536/2014. Le modalità dettagliate delle procedure di ispezione dovrebbero pertanto applicarsi anche alle ispezioni condotte al di fuori dell'Unione a norma del regolamento (UE) n. 536/2014.
- (4) La Conferenza internazionale sull'armonizzazione (ICH) è giunta nel 1995 a un consenso sulla formulazione di una strategia armonizzata per la buona pratica clinica. A norma dell'articolo 47 del regolamento (UE) n. 536/2014 il promotore dovrebbe altresì tenere opportunamente conto delle linee guida ICH di buona pratica clinica nel redigere il protocollo della sperimentazione clinica e nella conduzione di questa. Nella misura in cui tali linee guida sono compatibili con la specifica normativa e le linee guida pertinenti dell'Unione, gli ispettori dovrebbero applicare le linee guida ICH, tenendo conto delle caratteristiche di ogni sperimentazione.
- (5) Gli Stati membri dovrebbero essere tenuti a istituire sistemi di garanzia della qualità al fine di garantire che le procedure di ispezione siano osservate e oggetto di un monitoraggio costante. Un sistema di garanzia della qualità adeguato dovrebbe prevedere una struttura organizzativa, processi e procedure chiari (comprese le procedure operative standard cui gli ispettori devono attenersi nello svolgimento dei loro compiti), la definizione chiaramente particolareggiata dei doveri e delle responsabilità degli ispettori e obblighi di formazione continua, oltre a risorse adeguate e meccanismi opportuni per contrastare i casi di non conformità.

<sup>(1)</sup> GUL 158 del 27.5.2014, pag. 1.

- (6) È necessario che gli ispettori siano messi in grado di garantire l'efficacia concreta delle disposizioni in materia di buona pratica clinica. Detto obiettivo dovrebbe pertanto rispecchiarsi nelle prescrizioni minime per quanto riguarda le qualifiche degli ispettori, segnatamente in termini di studi e formazione. Per lo stesso motivo si dovrebbero stabilire regole particolareggiate per le procedure di ispezione.
- (7) Per garantire l'efficacia dell'attività ispettiva, agli ispettori dovrebbero essere concessi i necessari poteri di accedere a locali e a dati. Ciò comprende in particolare tutti i laboratori impiegati a fini di analisi nella sperimentazione clinica, nonché tutte le strutture dell'organizzazione di ricerca a contratto e i locali del promotore. In casi giustificati gli ispettori dovrebbero anche poter contattare i soggetti della sperimentazione.
- (8) Per garantire il rispetto delle modalità di ispezione relative all'applicazione della buona pratica clinica e ai sensi dell'articolo 77 del regolamento (UE) n. 536/2014 gli Stati membri dovrebbero adottare misure correttive ove necessario. Se nel corso di un'ispezione è riscontrato un caso grave di non conformità o di violazione, oppure i poteri investigativi degli ispettori non sono riconosciuti dai promotori, gli Stati membri dovrebbero poter applicare sanzioni.
- (9) Al fine di garantire la protezione delle informazioni di carattere riservato, in particolare dei dati personali in materia di salute dei soggetti della sperimentazione clinica, oltre che delle informazioni commerciali di carattere riservato, gli ispettori e gli esperti coinvolti nelle ispezioni dovrebbero essere vincolati dai più rigorosi standard in materia di riservatezza e dalle prescrizioni applicabili della normativa dell'Unione, delle leggi nazionali e degli accordi internazionali. In merito al trattamento dei dati personali gli ispettori e gli esperti coinvolti nelle ispezioni dovrebbero rispettare le prescrizioni della direttiva 95/46/CE del Parlamento europeo e del Consiglio <sup>(1)</sup>.
- (10) La direttiva 2005/28/CE della Commissione <sup>(2)</sup> andrebbe abrogata al fine di garantire che sia applicato un solo insieme di norme alla conduzione di ispezioni relative alla buona pratica clinica delle sperimentazioni cliniche, che comprenda anche le sperimentazioni disciplinate dalla direttiva 2001/20/CE del Parlamento europeo e del Consiglio <sup>(3)</sup>. Al fine però di mantenere la coerenza con l'articolo 98 del regolamento (UE) n. 536/2014, che stabilisce un periodo transitorio nel quale determinate richieste di autorizzazione a una sperimentazione clinica restano disciplinate dalla direttiva 2001/20/CE, la direttiva 2005/28/CE, ad eccezione dei suoi capi 5 e 6 relativi alle procedure di ispezione in relazione alla buona pratica clinica e agli ispettori, dovrebbe rimanere applicabile durante tale periodo transitorio a tutte le sperimentazioni cliniche autorizzate in forza della direttiva 2001/20/CE.
- (11) Il presente regolamento dovrebbe entrare in vigore alla stessa data del regolamento (UE) n. 536/2014.
- (12) Le misure di cui al presente regolamento sono conformi al parere del comitato permanente per i medicinali per uso umano,

HA ADOTTATO IL PRESENTE REGOLAMENTO:

## CAPO I

### DISPOSIZIONI GENERALI

#### Articolo 1

### **Ambito di applicazione**

Il presente regolamento si applica alle ispezioni:

- a) di sperimentazioni cliniche condotte nell'Unione, compresi i luoghi in cui si conducono sperimentazioni cliniche connesse alle predette, anche se al di fuori dell'Unione;

<sup>(1)</sup> Direttiva 95/46/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 24 ottobre 1995, relativa alla tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali, nonché alla libera circolazione di tali dati (GU L 281 del 23.11.1995, pag. 31).

<sup>(2)</sup> Direttiva 2005/28/CE della Commissione, dell'8 aprile 2005, che stabilisce i principi e le linee guida dettagliate per la buona pratica clinica relativa ai medicinali in fase di sperimentazione a uso umano nonché i requisiti per l'autorizzazione alla fabbricazione o importazione di tali medicinali (GU L 91 del 9.4.2005, pag. 13).

<sup>(3)</sup> Direttiva 2001/20/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 4 aprile 2001, concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative degli Stati membri relative all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione della sperimentazione clinica di medicinali ad uso umano (GU L 121 dell'1.5.2001, pag. 34).

- b) di sperimentazioni cliniche a cui si fa riferimento nelle domande di autorizzazione di una sperimentazione clinica ai sensi dell'articolo 25, paragrafo 5, del regolamento (UE) n. 536/2014;
- c) di sperimentazioni cliniche condotte in paesi terzi e citate nelle domande di autorizzazione all'immissione in commercio nell'Unione.

#### *Articolo 2*

### **Riferimenti temporali per le ispezioni**

Le ispezioni possono svolgersi in tutte le seguenti occasioni:

- a) prima, durante o dopo la conduzione di una sperimentazione clinica;
- b) nell'ambito della verifica di domande di autorizzazione all'immissione in commercio;
- c) tra le attività successive all'autorizzazione all'immissione in commercio.

#### *Articolo 3*

### **Sistema di garanzia della qualità**

1. Ogni Stato membro istituisce un sistema di garanzia della qualità adeguatamente progettato al fine di garantire che le procedure di ispezione siano osservate e oggetto di un monitoraggio costante.

Gli Stati membri mantengono aggiornati tali sistemi di garanzia della qualità.

2. Ogni ispettore ha accesso alle procedure operative standard, alla descrizione dettagliata dei suoi compiti, delle sue responsabilità e degli obblighi di formazione, e vi si attiene.

## **CAPO II**

### **ISPETTORI**

#### *Articolo 4*

### **Qualifiche, formazione ed esperienza**

1. Gli ispettori hanno completato studi a livello universitario, o dispongono di un'esperienza equivalente, in medicina, farmacia, farmacologia, tossicologia o altri settori pertinenti ai principi della buona pratica clinica.

2. Gli ispettori ricevono una formazione adeguata che comprende la partecipazione a ispezioni. I loro bisogni formativi, necessari per conservare o migliorare le loro competenze, sono valutati periodicamente da una persona addetta a tale incarico.

3. Gli ispettori conoscono i principi e i processi che si applicano allo sviluppo dei medicinali e alla ricerca clinica e conoscono la legislazione dell'Unione e nazionale applicabile, nonché le linee guida riguardanti la conduzione delle sperimentazioni cliniche e la concessione di autorizzazioni all'immissione in commercio.

4. Gli ispettori sono in grado di valutare in modo professionale il rispetto della legislazione dell'Unione e nazionale applicabile, nonché delle linee guida. Gli ispettori sono in grado di valutare l'integrità dei dati oltre che gli aspetti etici connessi alla conduzione di sperimentazioni cliniche.

5. Gli ispettori conoscono le procedure e i metodi tecnici di registrazione e gestione dei dati clinici, nonché l'organizzazione e la regolamentazione dei sistemi di assistenza sanitaria vigenti negli Stati membri pertinenti ed eventualmente nei paesi terzi.

6. Gli ispettori sono in grado di valutare il grado di rischio in relazione alla sicurezza dei soggetti coinvolti nella sperimentazione clinica oltre che l'integrità dei dati.
7. Gli ispettori conoscono le norme applicabili in materia di riservatezza e tutela dei dati personali.
8. Gli Stati membri tengono un registro delle qualifiche, della formazione e dell'esperienza di ciascun ispettore e lo aggiornano durante tutta la durata dell'attività di servizio di ogni ispettore.

#### Articolo 5

### Conflitti di interesse e imparzialità

1. Gli ispettori non sono soggetti ad alcuna influenza che possa incidere sulla loro imparzialità o sul loro giudizio.
2. Gli ispettori non hanno conflitti di interesse. Sono segnatamente autonomi rispetto a tutte le parti elencate di seguito:
  - a) il promotore,
  - b) gli sperimentatori coinvolti nella sperimentazione clinica,
  - c) i finanziatori della sperimentazione clinica,
  - d) qualsiasi altra parte coinvolta nella conduzione della sperimentazione clinica.
3. Ogni ispettore presenta con cadenza annuale una dichiarazione attestante i suoi interessi finanziari e gli altri collegamenti con le parti che potrebbero essere oggetto di ispezione. Di tale dichiarazione si tiene conto al momento di assegnare a un ispettore una specifica ispezione.

### CAPO III

#### PROCEDURE DI ISPEZIONE

#### Articolo 6

### Oggetto delle ispezioni

Gli ispettori verificano la conformità alle prescrizioni del regolamento (UE) n. 536/2014, tra le quali la tutela dei diritti e del benessere dei soggetti della sperimentazione clinica, la qualità e l'integrità dei dati ottenuti nel corso della sperimentazione clinica, l'osservanza dei principi della buona pratica clinica, inclusi gli aspetti etici e la normativa nazionale pertinente.

#### Articolo 7

### Procedure da istituire a cura degli Stati membri

1. Gli Stati membri istituiscono le pertinenti procedure almeno per i casi seguenti:
  - a) la nomina di esperti incaricati di accompagnare gli ispettori, se occorrono competenze supplementari per un'ispezione;
  - b) l'organizzazione di ispezioni al di fuori dell'Unione;
  - c) la verifica dell'osservanza della buona pratica clinica, comprese le modalità di esame delle procedure di gestione del progetto e delle modalità secondo cui è programmata, realizzata, controllata e registrata la sperimentazione clinica, nonché le misure di follow-up, quali l'analisi approfondita delle cause di un caso grave di non conformità e la verifica delle azioni correttive e preventive attuate dal promotore.

Gli Stati membri pubblicano tali procedure e norme.

2. Gli Stati membri definiscono inoltre i poteri degli esperti incaricati di accompagnare gli ispettori.

*Articolo 8***Ispezioni senza preavviso**

Le ispezioni possono essere effettuate, se necessario, senza preavviso.

*Articolo 9***Collaborazione tra Stati membri**

1. Gli Stati membri collaborano tra loro, con la Commissione europea e con l'Agenzia europea per i medicinali allo sviluppo e al perfezionamento di standard comunemente convenuti per le ispezioni relative alla buona pratica clinica. Tale collaborazione può assumere la forma di ispezioni congiunte, procedimenti e procedure concordati e condivisione di esperienze e formazione.
2. La Commissione pubblica tutti i documenti di orientamento sui criteri comunemente convenuti per lo svolgimento delle ispezioni, elaborati in collaborazione con gli Stati membri e con l'Agenzia europea per i medicinali.
3. L'Agenzia europea per i medicinali elabora e mette a disposizione degli Stati membri le informazioni sulle ispezioni previste, calendarizzate o effettuate, al fine di aiutare gli Stati membri a garantire la massima efficienza nell'uso delle risorse ispettive nel programmare le proprie ispezioni.
4. Gli Stati membri possono rivolgersi per assistenza all'autorità nazionale competente di un altro Stato membro relativamente alle ispezioni.

*Articolo 10***Poteri degli ispettori**

1. Le ispezioni sono effettuate da ispettori designati dagli Stati membri.

Per garantire la disponibilità delle competenze necessarie ad ogni ispezione, gli Stati membri possono nominare squadre di ispettori e incaricare esperti dotati delle qualifiche opportune di accompagnare gli ispettori.

2. Gli ispettori hanno il diritto di ispezionare i siti di sperimentazione clinica, i documenti, le strutture, i registri comprese le schede dei singoli pazienti, le disposizioni in materia di qualità, i dati e tutte le altre risorse e le altre entità che l'autorità competente ritiene pertinenti alla sperimentazione clinica.
3. Quando effettuano un'ispezione, gli ispettori hanno il diritto di entrare nei siti e in tutti gli altri locali connessi e di avere accesso ai dati, comprese le schede dei singoli pazienti.
4. Gli ispettori possono fare copie di registri e documenti nonché stampare registri elettronici e fare fotografie dei locali e delle attrezzature.
5. Gli ispettori possono chiedere a qualsiasi rappresentante o appartenente al personale dell'entità ispezionata e a qualsiasi parte coinvolta nella sperimentazione clinica spiegazioni relative all'oggetto e allo scopo dell'ispezione, nonché verbalizzare le risposte.
6. Gli ispettori possono contattare direttamente i soggetti della sperimentazione clinica, in particolare in caso di ragionevole sospetto che essi non siano stati adeguatamente informati della loro partecipazione alla sperimentazione clinica.
7. Gli Stati membri forniscono agli ispettori adeguati mezzi di identificazione.
8. Gli Stati membri istituiscono un quadro di riferimento giuridico e amministrativo tale da garantire che gli ispettori degli altri Stati membri, su richiesta e ove opportuno, abbiano accesso ai siti e a tutti i locali di qualsiasi soggetto pertinente alla sperimentazione clinica oltre che ai relativi dati.

*Articolo 11***Riconoscimento delle conclusioni tratte dall'ispezione**

Gli ispettori effettuano le ispezioni per conto dell'Unione. I risultati di tali ispezioni sono riconosciuti da tutti gli Stati membri.

In caso di divergenze tra gli Stati membri per quanto riguarda la verifica del rispetto della normativa applicabile, gli Stati membri, o l'Agenzia europea per i medicinali nell'ambito delle competenze attribuitele dal regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio <sup>(1)</sup>, ne informano la Commissione. La Commissione, previa consultazione di tali Stati membri e dell'Agenzia europea per i medicinali, può chiedere una nuova ispezione.

*Articolo 12***Risorse**

Gli Stati membri nominano ispettori in numero sufficiente a garantire l'effettiva verifica del rispetto delle prescrizioni applicabili nelle sperimentazioni cliniche, nonché la comunicazione tempestiva delle risultati delle ispezioni.

*Articolo 13***Verbali di ispezione e tenuta dei registri**

Fermo restando l'obbligo di trasmettere i verbali di ispezione mediante il portale UE a norma dell'articolo 78, paragrafo 6, del regolamento (UE) n. 536/2014, gli Stati membri conservano per almeno 25 anni i pertinenti verbali delle ispezioni nazionali, nonché quelli delle ispezioni effettuate al di fuori del proprio territorio, comprese le informazioni sugli esiti delle ispezioni per quanto riguarda il grado di osservanza della buona pratica clinica e tutte le azioni intraprese dal promotore o dallo Stato membro a titolo di seguito dato all'ispezione. I verbali di ispezione trasmessi mediante il portale UE non contengono i dati personali dei soggetti delle sperimentazioni cliniche.

*Articolo 14***Riservatezza**

Gli ispettori e gli esperti assegnati a ogni squadra di ispezione serbano la riservatezza delle informazioni alle quali hanno accesso in seguito alle ispezioni relative all'applicazione della buona pratica clinica.

**CAPO IV**

## DISPOSIZIONI FINALI

*Articolo 15***Abrogazione**

La direttiva 2005/28/CE è abrogata a decorrere dalla data di cui all'articolo 17, secondo comma.

*Articolo 16***Disposizioni transitorie**

La direttiva 2005/28/CE, ad eccezione dei capi 5 e 6, continua ad applicarsi alle sperimentazioni cliniche disciplinate dalla direttiva 2001/20/CE a norma dell'articolo 98 del regolamento (UE) n. 536/2014.

<sup>(1)</sup> Regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004 che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario, e che istituisce l'agenzia europea per i medicinali (GUL 136 del 30.4.2004, pag. 1).

*Articolo 17***Entrata in vigore**

Il presente regolamento entra in vigore il ventesimo giorno successivo alla pubblicazione nella *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea*.

Esso si applica a decorrere da sei mesi dopo la data di pubblicazione nella *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea* dell'avviso di cui all'articolo 82, paragrafo 3, del regolamento (UE) n. 536/2014.

Il presente regolamento è obbligatorio in tutti i suoi elementi e direttamente applicabile in ciascuno degli Stati membri.

Fatto a Bruxelles, il 24 marzo 2017

*Per la Commissione*

*Il presidente*

Jean-Claude JUNCKER

---