

UITVOERINGSVERORDENING (EU) 2017/556 VAN DE COMMISSIE**van 24 maart 2017****houdende de nadere regeling voor de inspectieprocedures inzake goede klinische praktijken overeenkomstig Verordening (EU) nr. 536/2014 van het Europees Parlement en de Raad****(Voor de EER relevante tekst)**

DE EUROPESE COMMISSIE,

Gezien het Verdrag betreffende de werking van de Europese Unie,

Gezien Verordening (EU) nr. 536/2014 van het Europees Parlement en de Raad van 16 april 2014 betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik en tot intrekking van Richtlijn 2001/20/EG ⁽¹⁾, en met name artikel 78, lid 7,

Overwegende hetgeen volgt:

- (1) Verordening (EU) nr. 536/2014 stelt het rechtskader voor de uitvoering van klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik in de Unie vast teneinde te garanderen dat de rechten, de veiligheid en het welzijn van de proefpersonen worden beschermd en de in klinische proeven gegenereerde gegevens robuust en betrouwbaar zijn. De opdrachtgever van een klinische proef en de onderzoeker moeten er met name op toezien dat de klinische proef overeenkomstig het desbetreffende protocol en de beginselen van goede klinische praktijken wordt uitgevoerd. De naleving van de toepasselijke wettelijke eisen, het protocol en de beginselen van goede klinische praktijken, met inbegrip van normen op het gebied van de integriteit van gegevens en het ethisch verloop van de klinische proef, moet worden gecontroleerd door middel van inspecties onder verantwoordelijkheid van de lidstaat waar de inspectie plaatsvindt.
- (2) De inspectie in het kader van klinische proeven kan betrekking hebben op goede praktijken bij het vervaardigen, in het geval van de vervaardiging van het geneesmiddel voor onderzoek, of op goede klinische praktijken bij de uitvoering van klinische proeven. Artikel 63 van Verordening (EU) nr. 536/2014 verleent de Commissie de bevoegdheid om gedelegeerde handelingen vast te stellen houdende een nadere regeling voor inspecties met betrekking tot goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen voor onderzoek. Deze verordening dient derhalve enkel een nadere regeling voor inspectieprocedures inzake goede klinische praktijken en eisen inzake de opleiding en de kwalificaties van inspecteurs van goede klinische praktijken vast te stellen.
- (3) De lidstaten mogen inspecties van klinische proeven in derde landen verrichten als een klinische proef verband houdt met een klinische proef die in de Unie is toegelaten, of als de gegevens van de klinische proef worden vermeld in een aanvraag tot toelating van een klinische proef in de Unie. Die inspecties moeten het mogelijk maken na te gaan of die klinische proeven zijn uitgevoerd volgens normen die gelijkwaardig zijn aan de normen van de Unie. Inspecties van klinische proeven in derde landen kunnen ook worden verricht om na te gaan of de klinische onderzoeken waarvan de resultaten worden vermeld in een aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen in de Unie, voldoen aan de ethische vereisten van Verordening (EU) nr. 536/2014. De bepalingen over de nadere regeling voor de inspectieprocedures moeten dus ook gelden voor inspecties die overeenkomstig Verordening (EU) nr. 536/2014 worden verricht buiten de Unie.
- (4) De Internationale Harmoniseringsconferentie (ICH) is in 1995 overeengekomen dat een geharmoniseerde aanpak voor goede klinische praktijken moet worden bepaald. Krachtens artikel 47 van Verordening (EU) nr. 536/2014 moet de opdrachtgever bij de opstelling van het protocol van een klinische proef en de uitvoering van die proef terdege rekening houden met de ICH-richtsnoeren. Voor zover die richtsnoeren verenigbaar zijn met het desbetreffende recht van de Unie en de richtsnoeren van de EU, moeten de inspecteurs de ICH-richtsnoeren volgen, rekening houdend met de kenmerken van elke proef.
- (5) De lidstaten moeten kwaliteitsborgingssystemen opzetten om ervoor te zorgen dat de inspectieprocedures worden gevolgd en voortdurend worden gemonitord. Een goed functionerend kwaliteitsborgingssysteem moet bestaan uit een organisatorische structuur, duidelijke procedés en procedures, met inbegrip van de standaardwerkprocedures die de inspecteurs bij hun werkzaamheden dienen te volgen, een duidelijke beschrijving van de taken en verantwoordelijkheden van de inspecteurs en van de bijscholingsvereisten, alsmede passende middelen en mechanismen voor het uitbannen van niet-naleving.

⁽¹⁾ PBL 158 van 27.5.2014, blz. 1.

- (6) De inspecteurs moeten in staat worden gesteld de praktische doeltreffendheid van de bepalingen inzake goede klinische praktijken te waarborgen. Dat doel moet tot uiting komen in de minimumkwalificatie-eisen voor inspecteurs, in het bijzonder wat hun opleiding en scholing betreft. Om dezelfde reden moeten nadere regels voor de inspectieprocedures worden vastgesteld.
- (7) Met het oog op de doeltreffendheid van de inspecties moeten de inspecteurs toegang hebben tot lokalen en gegevens. Dit omvat in het bijzonder laboratoria waar de klinische proef wordt geanalyseerd, de faciliteiten van organisaties die contractonderzoek verrichten, of de lokalen van de opdrachtgever. Waar zulks gerechtvaardigd is, moeten zij ook contact kunnen opnemen met de proefpersonen.
- (8) Teneinde de naleving van de regeling voor inspecties inzake goede klinische praktijken te waarborgen, en overeenkomstig artikel 77 van Verordening (EU) nr. 536/2014, moeten de lidstaten zo nodig corrigerende maatregelen nemen. Indien tijdens een inspectie een ernstige niet-naleving of schending wordt vastgesteld of de opdrachtgevers de onderzoeksbevoegdheden van de inspecteurs niet erkennen, moeten de lidstaten geldboeten kunnen opleggen.
- (9) Met het oog op de bescherming van vertrouwelijke gegevens, met name persoonsgegevens inzake de gezondheid van proefpersonen en vertrouwelijke commerciële informatie, moeten de inspecteurs en deskundigen die bij inspecties betrokken zijn, gebonden zijn aan de hoogste normen inzake vertrouwelijkheid en aan de toepasselijke voorschriften van het recht van de Unie, de nationale wetgevingen en internationale overeenkomsten. Bij de verwerking van persoonsgegevens moeten de inspecteurs en de deskundigen die bij inspecties betrokken zijn, voldoen aan de voorschriften van Richtlijn 95/46/EG van het Europees Parlement en de Raad ⁽¹⁾.
- (10) Richtlijn 2005/28/EG van de Commissie ⁽²⁾ moet worden ingetrokken om te waarborgen dat slechts één reeks voorschriften van toepassing is op inspecties inzake goede klinische praktijken bij klinische proeven, met inbegrip van klinische proeven die vallen onder Richtlijn 2001/20/EG van het Europees Parlement en de Raad ⁽³⁾. Met het oog op consistentie met artikel 98 van Verordening (EU) nr. 536/2014, waarbij een overgangperiode is ingevoerd tijdens welke voor bepaalde verzoeken om toelating voor een klinische proef Richtlijn 2001/20/EG van toepassing blijft, moet Richtlijn 2005/28/EG, met uitzondering van de hoofdstukken 5 en 6 betreffende inspectieprocedures inzake goede klinische praktijken en inspecteurs, tijdens die overgangperiode van toepassing blijven op alle klinische proeven waarvoor op grond van Richtlijn 2001/20/EG toelating is verleend.
- (11) Deze verordening moet van toepassing worden op de datum waarop Verordening (EU) nr. 536/2014 van toepassing wordt.
- (12) De in deze verordening vervatte maatregelen zijn in overeenstemming met het advies van het Permanent Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik,

HEEFT DE VOLGENDE VERORDENING VASTGESTELD:

HOOFDSTUK I

ALGEMENE BEPALINGEN

Artikel 1

Toepassingsgebied

Deze verordening is van toepassing op inspecties van:

- a) klinische proeven in de Unie, met inbegrip van buiten de Unie gelegen locaties van klinische proeven die met die proeven verband houden;

⁽¹⁾ Richtlijn 95/46/EG van het Europees Parlement en de Raad van 24 oktober 1995 betreffende de bescherming van natuurlijke personen in verband met de verwerking van persoonsgegevens en betreffende het vrije verkeer van die gegevens (PB L 281 van 23.11.1995, blz. 31).

⁽²⁾ Richtlijn 2005/28/EG van de Commissie van 8 april 2005 tot vaststelling van beginselen en gedetailleerde richtsnoeren inzake goede klinische praktijken wat geneesmiddelen voor onderzoek voor menselijk gebruik betreft en tot vaststelling van de eisen voor vergunningen voor de vervaardiging of invoer van die geneesmiddelen (PB L 91 van 9.4.2005, blz. 13).

⁽³⁾ Richtlijn 2001/20/EG van het Europees Parlement en de Raad van 4 april 2001 betreffende de onderlinge aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen van de lidstaten inzake de toepassing van goede klinische praktijken bij de uitvoering van klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik (PB L 121 van 1.5.2001, blz. 34).

- b) klinische proeven die worden vermeld in aanvragen tot toelating van klinische proeven overeenkomstig artikel 25, lid 5, van Verordening (EU) nr. 536/2014;
- c) klinische proeven in derde landen, die worden vermeld in aanvragen voor een vergunning voor het in de handel brengen in de Unie.

Artikel 2

Tijdschema voor inspecties

Inspecties kunnen plaatsvinden in elk van de volgende omstandigheden:

- a) voor, tijdens of na de uitvoering van klinische proeven;
- b) als onderdeel van de controle van aanvragen van vergunningen voor het in de handel brengen;
- c) als vervolg op het verlenen van een vergunning voor het in de handel brengen.

Artikel 3

Kwaliteitsborgingssysteem

1. Elke lidstaat zet een naar behoren ontworpen kwaliteitsborgingssysteem op om ervoor te zorgen dat de inspectieprocedures worden gevolgd en voortdurend worden gemonitord.

De lidstaten houden die kwaliteitsborgingssystemen actueel.

2. Elke inspecteur heeft toegang tot en voldoet aan de standaardwerkprocedures en de gedetailleerde beschrijving van zijn taken, verantwoordelijkheden en scholingsvereisten.

HOOFDSTUK II

INSPECTEURS

Artikel 4

Kwalificaties, scholing en ervaring

1. De inspecteurs hebben een universitair diploma of gelijkwaardige beroepservaring in de geneeskunde, farmacie, farmacologie, toxicologie of op een ander gebied dat relevant is voor de beginselen van goede klinische praktijken.

2. De inspecteurs volgen een passende scholing die de deelname aan inspecties omvat. Hun behoefte aan scholing die nodig is om hun vaardigheden op peil te houden of te verbeteren, wordt regelmatig beoordeeld door een daartoe aangewezen persoon.

3. De inspecteurs zijn bekend met de beginselen en procedés die van toepassing zijn op de ontwikkeling van geneesmiddelen en op klinisch onderzoek, en met de toepasselijke nationale en Uniewetgeving en richtsnoeren voor de uitvoering van klinische proeven en de verlening van vergunningen voor het in de handel brengen.

4. De inspecteurs zijn in staat de naleving van de toepasselijke nationale en Uniewetgeving en richtsnoeren vakbekwaam te beoordelen. Zij kunnen de integriteit van gegevens beoordelen, evenals aspecten met betrekking tot het ethisch verrichten van klinische proeven.

5. De inspecteurs zijn vertrouwd met de procedures en technische methoden voor de registratie en het beheer van klinische gegevens en met de organisatie en regeling van de gezondheidszorg in de betrokken lidstaten en, waar nodig, in derde landen.

6. De inspecteurs kunnen beoordelen welk risico bestaat voor de veiligheid van de deelnemers aan de klinische proef en voor de integriteit van de gegevens.
7. De inspecteurs zijn op de hoogte van de geldende regels inzake vertrouwelijkheid en de bescherming van persoonsgegevens.
8. De lidstaten houden gegevens bij over de kwalificaties, de scholing en de ervaring van elke inspecteur en werken die bij zolang hij in actieve dienst is.

Artikel 5

Belangenconflicten en onpartijdigheid

1. De inspecteurs zijn vrij van elke invloed die hun onpartijdigheid in het gedrang brengt of hun oordeel kan beïnvloeden.
2. De inspecteurs hebben geen belangenconflicten. Zij zijn met name onafhankelijk van alle volgende partijen:
 - a) de opdrachtgever;
 - b) de onderzoekers die betrokken zijn bij de klinische proef;
 - c) personen die de klinische proef financieren;
 - d) elke andere partij die betrokken is bij de uitvoering van de klinische proef.
3. Elke inspecteur stelt jaarlijks een verklaring op omtrent zijn financiële belangen en andere banden met partijen die eventueel kunnen worden geïnspecteerd. Die verklaring wordt in aanmerking genomen om te beslissen wanneer een inspecteur met een specifieke inspectie wordt belast.

HOOFDSTUK III

INSPECTIEPROCEDURES

Artikel 6

Voorwerp van de inspecties

De inspecteurs gaan na of wordt voldaan aan de eisen van Verordening (EU) nr. 536/2014, waaronder de bescherming van de rechten en het welzijn van de proefpersonen, de kwaliteit en de integriteit van de in een klinische proef gegenereerde gegevens, en de naleving van de beginselen van goede klinische praktijken, waaronder de ethische aspecten en de toepasselijke nationale wetgeving.

Artikel 7

Door de lidstaten vast te stellen procedures

1. De lidstaten stellen de vereiste procedures vast voor ten minste:
 - a) de aanstelling van deskundigen die de inspecteurs begeleiden indien een inspectie aanvullende deskundigheid vereist;
 - b) het organiseren van inspecties buiten de Unie;
 - c) de verificatie van de naleving van goede klinische praktijken, met inbegrip van de regelingen voor het onderzoek van de procedures voor het beheer van de studie en van de omstandigheden waaronder klinische proeven worden gepland, uitgevoerd, bewaakt en geregistreerd alsmede vervolgmaatregelen, zoals een evaluatie van een analyse van de onderliggende oorzaken van een significante niet-naleving en de verificatie van corrigerende en preventieve acties van de opdrachtgever.

De lidstaten maken die procedures en regels openbaar.

2. De lidstaten stellen ook de bevoegdheden vast van de deskundigen die worden aangewezen om inspecteurs te begeleiden.

*Artikel 8***Onaangekondigde inspecties**

De inspecties kunnen zo nodig onaangekondigd worden uitgevoerd.

*Artikel 9***Samenwerking tussen de lidstaten**

1. De lidstaten werken met de andere lidstaten, de Commissie en het Europees Geneesmiddelenbureau samen om algemeen erkende normen voor inspecties inzake goede klinische praktijken te ontwikkelen en te verbeteren. Die samenwerking kan de vorm aannemen van gezamenlijke inspecties, overeengekomen procedés en procedures, de uitwisseling van ervaringen en gezamenlijke scholing.
2. De Commissie maakt eventuele richtsnoeren inzake de algemeen erkende normen voor de uitvoering van inspecties die zijn ontwikkeld in samenwerking met de lidstaten en het Europees Geneesmiddelenbureau, openbaar toegankelijk.
3. Het Europees Geneesmiddelenbureau verwerkt informatie over inspecties die worden voorgenomen, gepland of uitgevoerd, en maakt die voor de lidstaten toegankelijk om de lidstaten te helpen bij de planning van de inspecties de middelen zo efficiënt mogelijk te gebruiken.
4. De lidstaten kunnen verzoeken om bijstand van de voor inspecties bevoegde nationale autoriteit van een andere lidstaat.

*Artikel 10***Bevoegdheden van de inspecteurs**

1. De inspecties worden uitgevoerd door inspecteurs die door de lidstaten zijn aangewezen.

Om te garanderen dat voor iedere inspectie de nodige vaardigheden beschikbaar zijn, kunnen de lidstaten teams van inspecteurs samenstellen en deskundigen met passende kwalificaties aanwijzen om de inspecteurs te begeleiden.

2. De inspecteurs mogen inspecties verrichten van de locaties waar de klinische proef wordt uitgevoerd, documenten, faciliteiten, registers, met inbegrip van de dossiers van individuele patiënten, kwaliteitsregelingen, gegevens en eventuele andere middelen en entiteiten die volgens de bevoegde autoriteit verband houden met de klinische proef.
3. Wanneer inspecteurs een inspectie uitvoeren, mogen zij gebouwen en andere locaties betreden en hebben zij toegang tot gegevens, inclusief de dossiers van individuele patiënten.
4. De inspecteurs mogen kopieën maken van registers en papieren documenten, afdrukken maken van elektronische gegevens en foto's nemen van lokalen en uitrusting.
5. De inspecteurs mogen elke vertegenwoordiger of elk personeelslid van de geïnspecteerde entiteit en elke bij de klinische proef betrokken partij verzoeken om uitleg die verband houdt met het voorwerp en het doel van de inspectie, en hun antwoorden optekenen.
6. De inspecteurs mogen rechtstreeks contact opnemen met de proefpersonen, met name indien een redelijk vermoeden bestaat dat zij niet naar behoren zijn ingelicht over hun deelname aan de klinische proef.
7. De lidstaten verstrekken de inspecteurs een passend identificatiebewijs.
8. De lidstaten zorgen voor een juridisch en administratief kader zodat inspecteurs uit andere lidstaten, op verzoek en waar nodig, toegang hebben tot gebouwen, de lokalen van alle bij de klinische proef betrokken entiteiten en de daarmee verband houdende gegevens.

*Artikel 11***Erkenning van de inspectieresultaten**

De inspecteurs verrichten inspecties namens de Unie. De resultaten van die inspecties worden door alle lidstaten erkend.

In geval van meningsverschillen tussen de lidstaten met betrekking tot de controle van de naleving van de toepasselijke wetgeving stellen de lidstaten of het Europees Geneesmiddelenbureau, in het kader van zijn bevoegdheden op grond van Verordening (EG) nr. 726/2004 van het Europees Parlement en de Raad ⁽¹⁾, de Commissie daarvan in kennis. Na raadpleging van de betrokken lidstaten en het Europees Geneesmiddelenbureau kan de Commissie om een nieuwe inspectie verzoeken.

*Artikel 12***Middelen**

De lidstaten wijzen een toereikend aantal inspecteurs aan, teneinde te garanderen dat de naleving van de toepasselijke eisen bij klinische proeven daadwerkelijk wordt geverifieerd en dat tijdig verslag wordt uitgebracht van de resultaten van de inspecties.

*Artikel 13***Inspectieverslagen en dossiers**

Onverminderd de verplichting tot indiening van de inspectieverslagen via het EU-portaal overeenkomstig artikel 78, lid 6, van Verordening (EU) nr. 536/2014 bewaren de lidstaten gedurende ten minste 25 jaar de relevante gegevens van de nationale inspecties en van de inspecties die zijn uitgevoerd buiten hun grondgebied, met inbegrip van informatie over het resultaat van de inspecties inzake goede klinische praktijken wat de naleving betreft, en van elke maatregel die de opdrachtgever of de lidstaat na de inspectie heeft genomen. De inspectieverslagen die via het EU-portaal worden ingediend, bevatten geen persoonsgegevens van proefpersonen.

*Artikel 14***Vertrouwelijkheid**

De inspecteurs en deskundigen van het inspectieteam eerbiedigen de vertrouwelijkheid van gegevens waartoe zij ten gevolge van inspecties inzake goede klinische praktijken toegang hebben gekregen.

HOOFDSTUK IV

SLOTBEPALINGEN

*Artikel 15***Intrekking**

Richtlijn 2005/28/EG wordt ingetrokken met ingang van de in artikel 17, tweede alinea, vermelde datum.

*Artikel 16***Overgangsbepalingen**

Richtlijn 2005/28/EG, met uitzondering van de hoofdstukken 5 en 6, blijft van toepassing op de klinische proeven die overeenkomstig artikel 98 van Verordening (EU) nr. 536/2014 onder Richtlijn 2001/20/EG vallen.

⁽¹⁾ Verordening (EG) nr. 726/2004 van het Europees Parlement en de Raad van 31 maart 2004 tot vaststelling van communautaire procedures voor het verlenen van vergunningen en het toezicht op geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik en tot oprichting van een Europees Geneesmiddelenbureau (PB L 136 van 30.4.2004, blz. 1).

*Artikel 17***Inwerkingtreding**

Deze verordening treedt in werking op de twintigste dag na die van de bekendmaking ervan in het *Publicatieblad van de Europese Unie*.

Zij is van toepassing met ingang van zes maanden na de datum van bekendmaking van de in artikel 82, lid 3, van Verordening (EU) nr. 536/2014 bedoelde mededeling in het *Publicatieblad van de Europese Unie*.

Deze verordening is verbindend in al haar onderdelen en is rechtstreeks toepasselijk in elke lidstaat.

Gedaan te Brussel, 24 maart 2017.

Voor de Commissie
De voorzitter
Jean-Claude JUNCKER
