

**REGULAMENTO DE EXECUÇÃO (UE) 2017/556 DA COMISSÃO****de 24 de março de 2017****relativo às modalidades para os procedimentos de inspeção de boas práticas clínicas, em conformidade com o Regulamento (UE) n.º 536/2014 do Parlamento Europeu e do Conselho****(Texto relevante para efeitos do EEE)**

A COMISSÃO EUROPEIA,

Tendo em conta o Tratado sobre o Funcionamento da União Europeia,

Tendo em conta o Regulamento (UE) n.º 536/2014 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 16 de abril de 2014, relativo aos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano e que revoga a Diretiva 2001/20/CE <sup>(1)</sup>, nomeadamente o artigo 78.º, n.º 7,

Considerando o seguinte:

- (1) O Regulamento (UE) n.º 536/2014 estabelece o quadro jurídico para a realização de ensaios clínicos de medicamentos para uso humano na União para assegurar que os direitos, a segurança e o bem-estar dos sujeitos do ensaio estão protegidos e os dados produzidos nos ensaios clínicos são sólidos e fiáveis. Em especial, o promotor de um ensaio clínico e o investigador devem assegurar que o ensaio clínico é realizado em conformidade com o protocolo relevante e com os princípios de boas práticas clínicas. O cumprimento dos requisitos legais aplicáveis, do protocolo e dos princípios de boas práticas clínicas, incluindo das normas em matéria de integridade dos dados e de conduta ética no ensaio clínico, deve ser verificado por meio de inspeções realizadas sob a responsabilidade do Estado-Membro onde a inspeção se realiza.
- (2) A inspeção no âmbito dos ensaios clínicos pode dizer respeito a boas práticas de fabrico no que se refere ao fabrico dos medicamentos experimentais ou às boas práticas clínicas na realização de ensaios clínicos. O artigo 63.º do Regulamento (UE) n.º 536/2014 habilita a Comissão a adotar atos delegados que especifiquem as modalidades de inspeção em matéria de boas práticas de fabrico de medicamentos experimentais. Por conseguinte, o presente regulamento deve estabelecer apenas modalidades para os procedimentos de inspeção de boas práticas clínicas e requisitos no que se refere à formação e qualificações dos inspetores de boas práticas clínicas.
- (3) Os Estados-Membros podem efetuar inspeções de ensaios clínicos realizados em países terceiros, quer porque um ensaio clínico está relacionado com um ensaio clínico autorizado na União, quer porque os dados do ensaio clínico são referidos no pedido de autorização de um ensaio clínico na União. Essas inspeções devem permitir verificar se esses ensaios clínicos foram realizados em conformidade com normas equivalentes às normas da União. Podem igualmente ser levadas a cabo inspeções de ensaios clínicos realizados em países terceiros com vista a verificar se os ensaios clínicos, cujos resultados são mencionados nos pedidos de autorização de introdução no mercado na União, cumprem os requisitos éticos estabelecidos no Regulamento (UE) n.º 536/2014. Por conseguinte, as disposições sobre as modalidades dos procedimentos de inspeção devem aplicar-se também às inspeções realizadas fora da União, em conformidade com o Regulamento (UE) n.º 536/2014.
- (4) A Conferência Internacional sobre Harmonização («ICH») alcançou, em 1995, um consenso tendente a uma abordagem harmonizada de boas práticas clínicas. Nos termos do artigo 47.º do Regulamento (UE) n.º 536/2014, as diretrizes ICH devem ser devidamente tidas em consideração pelo promotor aquando da elaboração do protocolo de ensaio clínico e da realização do ensaio clínico. Na medida em que essas diretrizes sejam compatíveis com a legislação da União aplicável e com as orientações da UE, os inspetores devem tomar como referência as diretrizes ICH, tendo em conta as características de cada ensaio.
- (5) Deve ser exigido aos Estados-Membros que criem sistemas de qualidade para garantir que os procedimentos de inspeção são observados e devidamente monitorizados. Um sistema de qualidade que funcione bem deve incluir uma estrutura organizativa, processos e procedimentos claros, incluindo os procedimentos operacionais normalizados a seguir pelos inspetores no exercício das suas tarefas, pormenores claramente definidos das obrigações e responsabilidades dos inspetores e requisitos permanentes de formação, bem como recursos adequados e mecanismos que visem eliminar a não-conformidade.

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

- (6) É necessário permitir que os inspetores assegurem a eficácia prática das disposições em matéria de boas práticas clínicas. Este objetivo deve ser refletido nos requisitos mínimos para as qualificações dos inspetores, em especial no respeitante à educação e à formação. Pelas mesmas razões, devem ser estabelecidas regras pormenorizadas relativas aos procedimentos de inspeção.
- (7) A fim de preservar a eficácia da inspeção, devem ser atribuídos aos inspetores os poderes necessários para aceder às instalações e aos dados, nomeadamente, a qualquer laboratório utilizado para análises no ensaio clínico, a quaisquer instalações da organização de investigação sob contrato ou às instalações do promotor. Devem igualmente ter a possibilidade de contactar os sujeitos dos ensaios em casos justificados.
- (8) A fim de assegurar a conformidade com as modalidades em matéria de inspeções de boas práticas clínicas e em conformidade com o artigo 77.º do Regulamento (UE) n.º 536/2014, os Estados-Membros devem tomar medidas corretivas, se necessário. Se durante uma inspeção for identificado um incumprimento ou uma infração graves, ou os poderes de investigação dos inspetores não forem reconhecidos pelos promotores, os Estados-Membros devem poder aplicar sanções.
- (9) A fim de garantir a proteção de informações confidenciais, nomeadamente dados pessoais relacionados com a saúde dos sujeitos dos ensaios clínicos, bem como informações comerciais confidenciais, os inspetores e peritos que participam nas inspeções devem estar vinculados pelas mais elevadas normas de confidencialidade e pelas disposições aplicáveis do direito da União, da legislação nacional e dos acordos internacionais. Os inspetores e peritos que participam nas inspeções devem cumprir os requisitos da Diretiva 95/46/CE do Parlamento Europeu e do Conselho <sup>(1)</sup>, aquando do tratamento de dados pessoais.
- (10) A Diretiva 2005/28/CE da Comissão <sup>(2)</sup> deve ser revogada a fim de assegurar que apenas um conjunto de regras se aplica à realização das inspeções de boas práticas clínicas dos ensaios clínicos, incluindo os ensaios clínicos regidos pela Diretiva 2001/20/CE do Parlamento Europeu e do Conselho <sup>(3)</sup>. No entanto, a fim de garantir a coerência com o artigo 98.º do Regulamento (UE) n.º 536/2014 que institui um período transitório que mantém, no que diz respeito a certos pedidos de autorização de um ensaio clínico, a aplicabilidade da Diretiva 2001/20/CE, a Diretiva 2005/28/CE deve, com exceção dos seus capítulos 5 e 6 relativos aos procedimentos de inspeção de boas práticas clínicas e aos inspetores, continuar a ser aplicável durante esse período de transição a todos os ensaios clínicos autorizados nos termos da Diretiva 2001/20/CE.
- (11) O presente regulamento deve tornar-se aplicável ao mesmo tempo que o Regulamento (UE) n.º 536/2014.
- (12) As medidas previstas no presente regulamento estão em conformidade com o parecer do Comité Permanente dos Medicamentos para Uso Humano,

ADOTOU O PRESENTE REGULAMENTO:

## CAPÍTULO I

### DISPOSIÇÕES GERAIS

#### *Artigo 1.º*

### **Âmbito de aplicação**

O presente regulamento é aplicável às inspeções de:

- a) Ensaios clínicos realizados na União, incluindo locais dos ensaios clínicos relativos a esses ensaios, mas situados fora da União;

<sup>(1)</sup> Diretiva 95/46/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 24 de outubro de 1995, relativa à proteção das pessoas singulares no que diz respeito ao tratamento de dados pessoais e à livre circulação desses dados (JO L 281 de 23.11.1995, p. 31).

<sup>(2)</sup> Diretiva 2005/28/CE da Comissão, de 8 de abril de 2005, que estabelece princípios e diretrizes pormenorizadas de boas práticas clínicas no que respeita aos medicamentos experimentais para uso humano, bem como os requisitos aplicáveis às autorizações de fabrico ou de importação desses produtos (JO L 91 de 9.4.2005, p. 13).

<sup>(3)</sup> Diretiva 2001/20/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 4 de abril de 2001, relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas dos Estados-Membros respeitantes à aplicação de boas práticas clínicas na condução dos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano (JO L 121 de 1.5.2001, p. 34).

- b) Ensaios clínicos referidos nos pedidos de autorização de ensaios clínicos nos termos do artigo 25.º, n.º 5, do Regulamento (UE) n.º 536/2014;
- c) Ensaios clínicos realizados em países terceiros e referidos nos pedidos de autorização de introdução no mercado na União.

#### Artigo 2.º

#### **Prazo para as inspeções**

As inspeções podem ter lugar em qualquer das seguintes circunstâncias:

- a) Antes, durante ou depois da execução do ensaio clínico;
- b) Como parte da verificação dos pedidos de autorização de introdução no mercado;
- c) Como seguimento da concessão da autorização de introdução no mercado.

#### Artigo 3.º

#### **Sistema de qualidade**

1. Cada Estado-Membro deve criar um sistema de qualidade devidamente concebido, a fim de garantir que os procedimentos de inspeção são observados e devidamente monitorizados.

Os Estados-Membros devem manter esses sistemas de qualidade atualizados.

2. Cada inspetor deve ter acesso aos procedimentos operacionais normalizados bem como às informações pormenorizadas sobre as suas funções, responsabilidades e requisitos de formação, devendo respeitá-los.

### **CAPÍTULO II**

#### **INSPETORES**

#### Artigo 4.º

#### **Qualificações, formação e experiência**

- 1. Os inspetores devem ter um diploma de estudos universitários completos, ou experiência equivalente, em medicina, farmácia, farmacologia, toxicologia ou outros domínios pertinentes em matéria de princípios de boas práticas clínicas.
- 2. Os inspetores devem receber formação adequada, incluindo a participação em inspeções. As suas necessidades de formação, com vista a manter ou melhorar as suas competências, devem ser regularmente avaliadas por uma pessoa nomeada para o efeito.
- 3. Os inspetores devem conhecer os princípios e processos aplicados ao desenvolvimento de medicamentos e à investigação clínica e conhecer a legislação nacional e da União aplicável e as diretrizes relativas à realização de ensaios clínicos e à concessão de autorizações de introdução no mercado.
- 4. Os inspetores devem ter capacidade para emitir juízos profissionais no que respeita à conformidade com a legislação e as diretrizes nacionais e da União aplicáveis. Devem ter a possibilidade de avaliar a integridade dos dados, bem como os aspetos relacionados com a realização ética dos ensaios clínicos.
- 5. Os inspetores devem estar familiarizados com os procedimentos e os métodos técnicos de registo e gestão de dados clínicos e com a organização e regulamentação dos sistemas de saúde dos Estados-Membros em causa, bem como, quando necessário, de países terceiros.

6. Os inspetores devem poder avaliar o grau de risco no que respeita à segurança dos sujeitos participantes no ensaio clínico, bem como à integridade dos dados.
7. Os inspetores devem ter conhecimento das regras aplicáveis no que respeita à confidencialidade e à proteção dos dados pessoais.
8. Os Estados-Membros devem manter registos das qualificações, da formação e da experiência de cada inspetor e conservar esses registos atualizados enquanto o inspetor estiver ao serviço.

#### Artigo 5.º

### **Conflitos de interesse e imparcialidade**

1. Os inspetores devem estar livres de qualquer influência que possa afetar a sua imparcialidade ou o seu julgamento.
2. Os inspetores não devem ter conflitos de interesse. Em particular, devem ser independentes de todas as seguintes partes:
  - a) O promotor;
  - b) Os investigadores envolvidos no ensaio clínico;
  - c) Indivíduos que financiam o ensaio clínico;
  - d) Qualquer outra parte envolvida na realização do ensaio clínico.
3. Cada inspetor deve apresentar anualmente uma declaração dos seus interesses financeiros e de outras ligações às partes potencialmente sujeitas a inspeção. Essa declaração deve ser tida em consideração para efeitos de afetação de um inspetor a uma determinada inspeção.

### **CAPÍTULO III**

#### **PROCEDIMENTOS DE INSPEÇÃO**

#### Artigo 6.º

### **Objeto das inspeções**

Os inspetores devem verificar a conformidade com os requisitos do Regulamento (UE) n.º 536/2014, incluindo a proteção dos direitos e do bem-estar dos sujeitos dos ensaios clínicos, a qualidade e integridade dos dados gerados em ensaios clínicos, a conformidade com os princípios de boas práticas clínicas, incluindo os aspetos éticos e a legislação nacional pertinente.

#### Artigo 7.º

### **Procedimentos a estabelecer pelos Estados-Membros**

1. Os Estados-Membros devem estabelecer os procedimentos pertinentes, pelo menos para o seguinte:
  - a) Nomear peritos para acompanhar os inspetores, se for necessária uma peritagem adicional para uma inspeção;
  - b) Organizar inspeções fora da União;
  - c) Verificar a observância de boas práticas clínicas, incluindo as modalidades para examinar os procedimentos de gestão do estudo e as condições em que o ensaio clínico é planeado, executado, monitorizado e registado, bem como as medidas de acompanhamento, tais como a revisão de uma análise das causas na origem de um incumprimento significativo e a verificação das medidas corretivas e preventivas aplicadas pelo promotor.

Os Estados-Membros devem colocar esses procedimentos e regras à disposição do público.

2. Os Estados-Membros devem também definir os poderes dos peritos designados para acompanhar os inspetores.

*Artigo 8.º***Inspeções sem aviso prévio**

Quando necessário, as inspeções podem ser efetuadas sem aviso prévio.

*Artigo 9.º***Colaboração entre Estados-Membros**

1. Os Estados-Membros devem colaborar entre si, com a Comissão e com a Agência Europeia de Medicamentos para desenvolver e aperfeiçoar normas comumente reconhecidas de inspeções de boas práticas clínicas. Esta colaboração pode assumir a forma de inspeções conjuntas, processos e procedimentos concertados, bem como a partilha de experiências e de formação.
2. A Comissão deve colocar à disposição do público os documentos de orientação sobre as normas comumente reconhecidas para a realização de inspeções, elaboradas em colaboração com os Estados-Membros e a Agência Europeia de Medicamentos.
3. A Agência Europeia de Medicamentos deve tratar e disponibilizar aos Estados-Membros informações sobre as inspeções previstas, programadas ou realizadas, com vista a ajudar os Estados-Membros a assegurar uma utilização mais eficaz dos recursos de inspeção na planificação das respetivas inspeções.
4. Os Estados-Membros podem solicitar a assistência da autoridade nacional competente de outro Estado-Membro em matéria de inspeção.

*Artigo 10.º***Poderes dos inspetores**

1. As inspeções devem ser efetuadas por inspetores designados pelos Estados-Membros.

A fim de garantir a disponibilidade das competências necessárias para cada inspeção, os Estados-Membros podem nomear equipas de inspetores e nomear peritos com as qualificações adequadas para acompanhar os inspetores.

2. Os inspetores devem ter o direito de examinar centros de ensaios clínicos, documentos, instalações, registos, incluindo registos individuais dos doentes, sistemas de qualidade, dados e quaisquer outros recursos e entidades que sejam considerados pela autoridade competente como estando relacionados com o ensaio clínico.
3. No exercício de uma inspeção, os inspetores devem estar habilitados a entrar nos locais e outras instalações relacionadas e a aceder aos dados, incluindo registos individuais dos doentes.
4. Os inspetores devem estar autorizados a fazer cópias dos registos e *hardcopies*, impressões de registos eletrónicos e a tirar fotografias das instalações e do equipamento.
5. Os inspetores devem ter o direito de solicitar a qualquer representante ou membro do pessoal da entidade inspecionada e a qualquer parte envolvida no ensaio clínico explicações relacionadas com o objeto e a finalidade da inspeção e de registar a resposta.
6. Os inspetores devem estar habilitados a contactar diretamente os sujeitos do ensaio, em particular em caso de suspeita razoável de que não foram devidamente informados da sua participação no ensaio clínico.
7. Os Estados-Membros devem fornecer aos inspetores meios de identificação adequados.
8. Os Estados-Membros devem estabelecer um quadro legal e administrativo para assegurar que os inspetores de outros Estados-Membros, a pedido e sempre que necessário, tenham acesso aos locais, a qualquer instalação de qualquer entidade relacionada com o ensaio clínico, bem como aos respetivos dados.

*Artigo 11.º***Reconhecimento das conclusões das inspeções**

Os inspetores devem efetuar as inspeções em nome da União. Os resultados dessas inspeções devem ser reconhecidos por todos os Estados-Membros.

Em caso de divergência entre os Estados-Membros relativamente à verificação do cumprimento da legislação aplicável, os Estados-Membros, ou a Agência Europeia de Medicamentos, no âmbito das suas competências previstas no Regulamento (CE) n.º 726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho <sup>(1)</sup>, devem informar desse facto a Comissão. A Comissão, após consultar os Estados-Membros e a Agência Europeia de Medicamentos, pode solicitar uma nova inspeção.

*Artigo 12.º***Recursos**

Os Estados-Membros devem nomear um número adequado de inspetores para garantir a verificação eficaz da conformidade dos ensaios clínicos com os requisitos aplicáveis, bem como a comunicação atempada dos resultados das inspeções.

*Artigo 13.º***Relatórios e registos de inspeção**

Sem prejuízo da obrigação de transmitir os relatórios de inspeção através do portal da UE, em conformidade com o artigo 78.º, n.º 6, do Regulamento (UE) n.º 536/2014, os Estados-Membros devem conservar durante, pelo menos, 25 anos registos relevantes de inspeções nacionais e de inspeções realizadas fora do seu território, incluindo informações sobre os resultados da inspeção no que diz respeito à situação de conformidade com as boas práticas clínicas, bem como de quaisquer medidas tomadas pelo promotor ou pelo Estado-Membro no seguimento da inspeção. Os relatórios de inspeção transmitidos através do portal da UE não devem conter dados pessoais dos sujeitos dos ensaios clínicos.

*Artigo 14.º***Confidencialidade**

Os inspetores e peritos designados para a equipa de inspeção devem garantir a confidencialidade das informações a que tenham acesso em resultado das inspeções de boas práticas clínicas.

**CAPÍTULO IV**

## DISPOSIÇÕES FINAIS

*Artigo 15.º***Revogação**

A Diretiva 2005/28/CE é revogada com efeitos a partir da data referida no artigo 17.º, segundo parágrafo.

*Artigo 16.º***Disposições transitórias**

A Diretiva 2005/28/CE, exceto no que se refere aos capítulos 5 e 6, continua a ser aplicável aos ensaios clínicos regulados pela Diretiva 2001/20/CE, nos termos do artigo 98.º do Regulamento (UE) n.º 536/2014.

<sup>(1)</sup> Regulamento (CE) n.º 726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 31 de março de 2004, que estabelece procedimentos comunitários de autorização e de fiscalização de medicamentos para uso humano e veterinário e que institui uma Agência Europeia de Medicamentos (JO L 136 de 30.4.2004, p. 1).

*Artigo 17.º***Entrada em vigor**

O presente regulamento entra em vigor no vigésimo dia seguinte ao da sua publicação no *Jornal Oficial da União Europeia*.

O presente regulamento é aplicável a partir de seis meses após a publicação no *Jornal Oficial da União Europeia* do aviso referido no artigo 82.º, n.º 3, do Regulamento (UE) n.º 536/2014.

O presente regulamento é obrigatório em todos os seus elementos e diretamente aplicável em todos os Estados-Membros.

Feito em Bruxelas, em 24 de março de 2017.

*Pela Comissão*  
*O Presidente*  
Jean-Claude JUNCKER

---