

IZVEDBENA UREDBA KOMISIJE (EU) 2017/556**z dne 24. marca 2017****o podrobnih ureditvah za postopke inšpekcijskih pregledov dobre klinične prakse v skladu z Uredbo (EU) št. 536/2014 Evropskega parlamenta in Sveta****(Besedilo velja za EGP)**

EVROPSKA KOMISIJA JE –

ob upoštevanju Pogodbe o delovanju Evropske unije,

ob upoštevanju Uredbe (EU) št. 536/2014 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 16. aprila 2014 o kliničnem preskušanju zdravil za uporabo v humani medicini in razveljavitvi Direktive 2001/20/ES ⁽¹⁾ ter zlasti člena 78(7) Uredbe,

ob upoštevanju naslednjega:

- (1) Uredba (EU) št. 536/2014 določa pravni okvir za izvajanje kliničnih preskušanj zdravil za uporabo v humani medicini v Uniji, pri čemer je njen namen zagotoviti, da so pravice, varnost in dobrobit udeležencev kliničnih preskušanj zaščitene ter da so podatki, pridobljeni v kliničnih preskušanjih, ponovljivi in zanesljivi. Sponzor kliničnega preskušanja in raziskovalec morata zlasti zagotoviti, da se klinično preskušanje izvaja v skladu z ustreznim protokolom in načeli dobre klinične prakse. Skladnost z veljavnimi pravnimi zahtevami, protokolom in načeli dobre klinične prakse, vključno s standardi v zvezi s celovitostjo podatkov in etičnim izvajanjem kliničnega preskušanja, je treba preveriti z inšpekcijskimi pregledi, za izvedbo katerih je odgovorna država članica, v kateri se inšpekcijski pregled opravi.
- (2) Inšpekcijski pregled v okviru kliničnih preskušanj se lahko nanaša na dobre proizvodne prakse pri proizvodnji zdravil v preskušanju ali na dobro klinično prakso pri izvajanju kliničnih preskušanj. Komisija je v skladu s členom 63 Uredbe (EU) št. 536/2014 pooblaščen za sprejetje delegiranih aktov, s katerimi se določijo podrobne ureditve za inšpekcijske preglede dobre proizvodne prakse v zvezi z zdravili v preskušanju. Zato bi bilo treba s to uredbo določiti samo podrobne ureditve za postopke inšpekcijskih pregledov dobre klinične prakse ter zahteve v zvezi z usposabljanjem in kvalifikacijami inšpektorjev za dobro klinično prakso.
- (3) Države članice lahko izvajajo inšpekcijske preglede kliničnih preskušanj v tretjih državah zato, ker je klinično preskušanje povezano s kliničnim preskušanjem, ki je bilo odobreno v Uniji, ali pa zato, ker je v vlogi za odobritev kliničnega preskušanja v Uniji sklic na podatke iz kliničnega preskušanja. Ti inšpekcijski pregledi bi morali omogočiti preveritev, ali so se taka klinična preskušanja izvajala v skladu s standardi, ki so enakovredni standardom Unije. Inšpekcijski pregledi kliničnih preskušanj v tretjih državah se lahko izvedejo tudi zato, da se preveri, ali klinična preskušanja, katerih rezultati so navedeni v vlogah za pridobitev dovoljenja za promet v Uniji, izpolnjujejo etične zahteve iz Uredbe (EU) št. 536/2014. Določbe o podrobnih ureditvah za postopke inšpekcijskih pregledov bi se zato morale uporabljati tudi za inšpekcijske preglede, ki se izvedejo zunaj Unije, v skladu z Uredbo (EU) št. 536/2014.
- (4) Mednarodna konferenca o usklajevanju (ICH) je leta 1995 dosegla soglasje o usklajenem pristopu k dobri klinični praksi. V skladu s členom 47 Uredbe (EU) št. 536/2014 bi moral sponzor pri pripravi protokola kliničnega preskušanja in izvajanju kliničnega preskušanja ustrezno upoštevati smernice ICH. Kadar so te smernice združljive z ustreznim pravom Unije in smernicami EU, bi jih morali inšpektorji uporabiti ob upoštevanju značilnosti vsakega preskušanja.
- (5) Od držav članic bi bilo treba zahtevati, da vzpostavijo sisteme kakovosti za zagotovitev spoštovanja in doslednega spremljanja postopkov inšpekcijskih pregledov. Dobro delujoč sistem kakovosti bi moral vsebovati organizacijsko strukturo, jasne procese in postopke, vključno s standardnimi operativnimi postopki, ki jih morajo inšpektorji upoštevati pri opravljanju nalog, jasno opredeljene podrobnosti o inšpektorjevih dolžnostih in odgovornostih in o zahtevah glede stalnega usposabljanja ter ustrezne vire in mehanizme za odpravljanje neskladnosti.

⁽¹⁾ UL L 158, 27.5.2014, str. 1.

- (6) Inšpektorjem je treba omogočiti, da zagotovijo dejansko učinkovitost določb o dobri klinični praksi. Ta cilj bi bilo treba upoštevati pri minimalnih zahtevah za kvalifikacije inšpektorjev, zlasti glede njihove izobrazbe in usposabljanja. Iz istih razlogov bi bilo treba določiti podrobna pravila za postopke inšpekcijskih pregledov.
- (7) Zaradi zagotavljanja učinkovitosti inšpekcijskega pregleda bi bilo treba inšpektorjem podeliti potrebna pooblastila za dostop do prostorov in podatkov. To vključuje zlasti vse laboratorije, ki se uporabljajo za analize v okviru kliničnega preskušanja, vse prostore pogodbeno raziskovalne organizacije ali sponzorja. Pooblastiti bi jih bilo treba tudi, da lahko v upravičenih primerih navežejo stik z udeleženci preskušanja.
- (8) Za zagotovitev skladnosti z ureditvami za inšpekcijske preglede dobre klinične prakse in v skladu s členom 77 Uredbe (EU) št. 536/2014 bi morale države članice po potrebi sprejeti korektivne ukrepe. Kadar se med inšpekcijskim pregledom ugotovi znatna neskladnost ali kršitev ali kadar sponzorji ne priznavajo inšpektorjevih preiskovalnih pooblastil, bi morale imeti države članice možnost naložiti kazni.
- (9) Da se zagotovi varstvo zaupnih informacij, predvsem osebnih podatkov udeležencev kliničnega preskušanja v zvezi z zdravjem in poslovno zaupnih informacij, bi morali za inšpektorje in strokovnjake, ki sodelujejo pri inšpekcijskih pregledih, veljati najvišji standardi zaupnosti in veljavne zahteve prava Unije, nacionalnih zakonov in mednarodnih sporazumov. Inšpektorji in strokovnjaki, ki sodelujejo pri inšpekcijskih pregledih, bi morali pri obdelavi osebnih podatkov delovati v skladu z zahtevami iz Direktive Evropskega parlamenta in Sveta 95/46/ES ⁽¹⁾.
- (10) Razveljaviti bi bilo treba Direktivo Komisije 2005/28/ES ⁽²⁾, da se zagotovi uporaba samo enega sklopa pravil za izvajanje inšpekcijskih pregledov dobre klinične prakse v kliničnih preskušanjih, vključno s kliničnimi preskušaji, ki jih ureja Direktiva 2001/20/ES Evropskega parlamenta in Sveta ⁽³⁾. Zaradi zagotovitve skladnosti s členom 98 Uredbe (EU) št. 536/2014, s katerim je vzpostavljeno prehodno obdobje, v katerem za nekatere vloge za odobritev kliničnega preskušanja ostaja v veljavi Direktiva 2001/20/ES, pa bi se morala med tem prehodnim obdobjem za vsa klinična preskušanja, odobrena na podlagi Direktive 2001/20/ES, še naprej uporabljati Direktiva 2005/28/ES, z izjemo poglavij 5 in 6 o postopkih inšpekcijskih pregledov dobre klinične prakse in inšpektorjih.
- (11) Ta uredba bi morala začeti veljati sočasno z Uredbo (EU) št. 536/2014.
- (12) Ukrepi iz te uredbe so v skladu z mnenjem Stalnega odbora za zdravila za uporabo v humani medicini –

SPREJELA NASLEDNJO UREDBO:

POGLAVJE I

SPLOŠNE DOLOČBE

Člen 1

Področje uporabe

Ta uredba se uporablja za inšpekcijske preglede:

- (a) kliničnih preskušanj, ki se izvajajo v Uniji, vključno z mesti kliničnega preskušanja, ki so povezana s temi preskušaji, vendar se nahajajo zunaj Unije;

⁽¹⁾ Direktiva Evropskega parlamenta in Sveta 95/46/ES z dne 24. oktobra 1995 o varstvu posameznikov pri obdelavi osebnih podatkov in o prostem pretoku takih podatkov (UL L 281, 23.11.1995, str. 31).

⁽²⁾ Direktiva Komisije 2005/28/ES z dne 8. aprila 2005 o načelih in podrobnih smernicah za dobro klinično prakso v zvezi z zdravili v preskušanju za humano uporabo ter o zahtevah za pridobitev dovoljenja za proizvodnjo ali uvoz takšnih izdelkov (UL L 91, 9.4.2005, str. 13).

⁽³⁾ Direktiva 2001/20/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne 4. aprila 2001 o približevanju zakonov in drugih predpisov držav članic v zvezi z izvajanjem dobre klinične prakse pri kliničnem preskušanju zdravil za ljudi (UL L 121, 1.5.2001, str. 34).

- (b) kliničnih preskušanj, ki so omenjena v vlogah za odobritev kliničnega preskušanja, v skladu s členom 25(5) Uredbe (EU) št. 536/2014;
- (c) kliničnih preskušanj, ki se izvajajo v tretjih državah in so omenjena v vlogah za pridobitev dovoljenja za promet v Uniji.

Člen 2

Časovni okvir za inšpekcijske preglede

Inšpekcijski pregledi se lahko izvedejo v kateri koli od naslednjih okoliščin:

- (a) pred, med ali po izvajanju kliničnega preskušanja;
- (b) kot del preverjanja vlog za pridobitev dovoljenja za promet;
- (c) v okviru spremljanja po odobritvi dovoljenja za promet.

Člen 3

Sistem kakovosti

1. Vsaka država članica vzpostavi primerno zasnovan sistem kakovosti, ki zagotavlja spoštovanje in dosledno spremljanje postopkov inšpekcijskih pregledov.

Države članice posodablajo te sisteme kakovosti.

2. Vsak inšpektor ima dostop do standardnih operativnih postopkov ter podrobnosti v zvezi s svojimi dolžnostmi, odgovornostmi in zahtevami glede usposabljanja, ter ravnata skladno z njimi.

POGLAVJE II

INŠPEKTORJI

Člen 4

Kvalifikacije, usposabljanje in izkušnje

1. Inšpektorji so univerzitetno izobraženi ali imajo enakovredne izkušnje na področju medicine, farmacije, farmakologije, toksikologije ali na drugih področjih, ki so povezana z načeli dobre klinične prakse.
2. Inšpektorji so deležni ustreznega usposabljanja, kar vključuje udeležbo pri inšpekcijskih pregledih. Njihove potrebe po usposabljanju, da ohranijo ali izboljšajo svoje strokovno znanje, redno ocenjuje oseba, imenovana za to nalogo.
3. Inšpektorji imajo znanje o načelih in postopkih, ki se uporabljajo v razvoju zdravil in kliničnih raziskavah, ter poznajo veljavno zakonodajo Unije in nacionalno zakonodajo ter smernice za izvajanje kliničnih preskušanj in za odobritev dovoljenj za promet.
4. Inšpektorji so zmožni izdelovati strokovne presoje o skladnosti z veljavno zakonodajo Unije in nacionalno zakonodajo ter smernicami. Zmožni so oceniti celovitost podatkov in vidike v zvezi z etičnim izvajanjem kliničnih preskušanj.
5. Inšpektorji poznajo postopke in tehnične metode za evidentiranje in upravljanje kliničnih podatkov ter organizacijo in zakonsko ureditev sistemov zdravstvenega varstva v zadevnih državah članicah ter po potrebi v tretjih državah.

6. Inšpektorji so zmožni oceniti stopnjo tveganja v zvezi z varnostjo udeležencev, vključenih v klinično preskušanje, in celovitost podatkov.
7. Inšpektorji so seznanjeni z veljavnimi pravili glede zaupnosti in varovanja osebnih podatkov.
8. Države članice vodijo evidence o kvalifikacijah, usposabljanju in izkušnjah za vsakega inšpektorja in vzdržujejo posodobljene evidence, dokler je inšpektor delovno aktiven.

Člen 5

Navzkrižje interesov in nepristranskost

1. Inšpektorji niso pod nikakršnim vplivom, ki bi lahko posegal v njihovo nepristranskost ali presojo.
2. Inšpektorji nimajo navzkrižnih interesov. Zlasti so neodvisni od vseh naslednjih strank:
 - (a) sponzorja;
 - (b) raziskovalcev, ki sodelujejo pri kliničnem preskušanju;
 - (c) oseb, ki financirajo klinično preskušanje;
 - (d) katere koli druge stranke, ki sodeluje pri izvajanju kliničnega preskušanja.
3. Vsak inšpektor sestavi letno izjavo o svojih finančnih interesih in drugih povezavah s strankami, ki so lahko predmet inšpekcijskega pregleda. Ta izjava se upošteva pri določitvi inšpektorja za posamezen inšpekcijski pregled.

POGLAVJE III

POSTOPKI INŠPEKCIJSKIH PREGLEDOV

Člen 6

Predmet inšpekcijskih pregledov

Inšpektorji preverijo skladnost z zahtevami iz Uredbe (EU) št. 536/2014, vključno z varstvom pravic in dobrobitjo udeležencev kliničnega preskušanja, kakovost in celovitost podatkov, pridobljenih v kliničnem preskušanju, ter skladnost z načeli dobre klinične prakse, vključno z etičnimi vidiki in ustrezno nacionalno zakonodajo.

Člen 7

Postopki, ki jih določijo države članice

1. Države članice določijo ustrezne postopke vsaj za:
 - (a) imenovanje strokovnjakov za spremljanje inšpektorjev, če je za inšpekcijski pregled potrebno dodatno strokovno znanje;
 - (b) pripravo inšpekcijskih pregledov zunaj Unije;
 - (c) preverjanje skladnosti z dobro klinično prakso, vključno z načini za pregledovanje postopkov za upravljanje študije in pogoji, pod katerimi se klinično preskušanje načrtuje, izvaja, spremlja in evidentira, ter nadaljnjih ukrepov, kot sta pregled analize temeljnega vzroka za znatno neskladnost ter preverjanje korektivnih in preventivnih ukrepov, ki jih je izvedel sponzor.

Države članice zagotovijo javno dostopnost teh postopkov in pravil.

2. Države članice tudi določijo pristojnosti strokovnjakov, imenovanih za spremljanje inšpektorjev.

Člen 8

Nenapovedani inšpekcijski pregledi

Inšpekcijski pregledi se lahko po potrebi izvedejo nenapovedano.

Člen 9

Sodelovanje med državami članicami

1. Države članice sodelujejo med seboj, s Komisijo in z Evropsko agencijo za zdravila z namenom razviti in izboljšati splošno priznane standarde za inšpekcijske preglede dobre klinične prakse. To sodelovanje se lahko izvaja s skupnimi inšpekcijskimi pregledi, z dogovorjenimi procesi in postopki, izmenjavo izkušenj ter s skupnim usposabljanjem.
2. Komisija javno objavi vse smernice o splošno priznanih standardih za izvajanje inšpekcijskih pregledov, ki so bile pripravljene v sodelovanju z državami članicami in Evropsko agencijo za zdravila.
3. Evropska agencija za zdravila obdeluje informacije o predvidenih, načrtovanih ali opravljenih inšpekcijskih pregledih in jih da na voljo državam članicam, da jim pomaga zagotoviti najučinkovitejšo uporabo inšpekcijskih virov pri načrtovanju inšpekcijskih pregledov.
4. Države članice lahko zahtevajo pomoč pristojnega nacionalnega organa druge države članice na področju inšpekcijskih pregledov.

Člen 10

Pooblastila inšpektorjev

1. Inšpekcijske preglede izvajajo inšpektorji, ki jih imenujejo države članice.

Za zagotovitev razpoložljivosti potrebnega strokovnega znanja za vsak inšpekcijski pregled lahko država članica imenuje skupine inšpektorjev in strokovnjake z ustreznimi kvalifikacijami, ki spremljajo inšpektorje.

2. Inšpektorji imajo pravico pregledati mesta kliničnega preskušanja, dokumente, prostore, evidence, vključno z evidencami posameznih pacientov, ureditve glede kakovosti, podatke in vse druge vire in subjekte, za katere pristojni organ meni, da so povezani s kliničnim preskušanjem.
3. Inšpektorji so pooblašteni, da pri inšpekcijskem pregledu dostopajo do mest in vstopijo v druge povezane prostore ter dostopajo do podatkov, vključno z evidencami posameznih pacientov.
4. Inšpektorji lahko kopirajo evidence in dokumente v papirni obliki, natisnejo elektronske evidence ter fotografirajo prostore in opremo.
5. Inšpektorji lahko katerega koli predstavnika ali člana osebja pregledanega subjekta in katero koli stranko, udeleženo v kliničnem preskušanju, zaprosijo za razlago v zvezi s predmetom in namenom inšpekcijskega pregleda ter zabeležijo odgovor.
6. Inšpektorji so pooblašteni za neposredno navezavo stika z udeleženci preskušanja, zlasti kadar utemeljeno sumijo, da niso bili ustrezno obveščeni o njihovi udeležbi v kliničnem preskušanju.
7. Države članice inšpektorjem zagotovijo ustrezna sredstva za njihovo identifikacijo.
8. Države članice vzpostavijo pravni in upravni okvir za zagotovitev, da imajo inšpektorji iz drugih držav članic, na zahtevo in če je to potrebno, dostop do mest in prostorov katerega koli subjekta, povezanega s kliničnim preskušanjem, ter do povezanih podatkov.

*Člen 11***Priznavanje ugotovitev inšpekcijskega pregleda**

Inšpektorji izvajajo inšpekcijske preglede v imenu Unije. Rezultati teh pregledov se priznajo v vseh državah članicah.

V primeru razlik med državami članicami pri preverjanju skladnosti z veljavno zakonodajo države članice ali Evropska agencija za zdravila v okviru njenih pristojnosti na podlagi Uredbe (ES) št. 726/2004 Evropskega parlamenta in Sveta ⁽¹⁾ obvesti Komisijo. Komisija lahko po posvetovanju z navedenimi državami članicami in Evropsko agencijo za zdravila zahteva nov inšpekcijski pregled.

*Člen 12***Viri**

Države članice imenujejo ustrezno število inšpektorjev, da se zagotovi učinkovito preverjanje skladnosti kliničnih preskušanj z veljavnimi zahtevami ter pravočasno poročanje o ugotovitvah inšpekcijskih pregledov.

*Člen 13***Poročila in evidence o inšpekcijskih pregledih**

Ne glede na obveznost predložitve poročil o inšpekcijskem pregledu prek portala EU v skladu s členom 78(6) Uredbe (EU) št. 536/2014 države članice vsaj 25 let hranijo ustrezne evidence o nacionalnih inšpekcijskih pregledih in inšpekcijskih pregledih, ki so se izvajali zunaj njihovega ozemlja, vključno z informacijami o rezultatu inšpekcijskega pregleda glede stanja skladnosti z dobro klinično prakso in o kakršnih koli ukrepih, ki jih je sponzor ali država članica sprejela na podlagi inšpekcijskega pregleda. Poročila o inšpekcijskih pregledih, predložena prek portala EU, ne vsebujejo osebnih podatkov udeležencev kliničnih preskušanj.

*Člen 14***Zaupnost**

Inšpektorji in strokovnjaki, imenovani v inšpekcijsko skupino, ohranijo zaupnost informacij, do katerih so pridobili dostop v okviru inšpekcijskih pregledov dobre klinične prakse.

POGLAVJE IV

KONČNE DOLOČBE

*Člen 15***Razveljavitev**

Direktiva 2005/28/ES se razveljavi od datuma iz drugega odstavka člena 17.

*Člen 16***Prehodne določbe**

Direktiva 2005/28/ES, razen poglavij 5 in 6, se še naprej uporablja za klinična preskušanja, ki jih v skladu s členom 98 Uredbe (EU) št. 536/2014 ureja Direktiva 2001/20/ES.

⁽¹⁾ Uredba (ES) št. 726/2004 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 31. marca 2004 o postopkih Skupnosti za pridobitev dovoljenja za promet in nadzor zdravil za humano in veterinarsko uporabo ter o ustanovitvi Evropske agencije za zdravila (UL L 136, 30.4.2004, str. 1).

Člen 17

Začetek veljavnosti

Ta uredba začne veljati dvajseti dan po objavi v *Uradnem listu Evropske unije*.

Uporablja se po izteku šestih mesecev po objavi obvestila iz člena 82(3) Uredbe (EU) št. 536/2014 v *Uradnem listu Evropske unije*.

Ta uredba je v celoti zavezujoča in se neposredno uporablja v vseh državah članicah.

V Bruslju, 24. marca 2017

Za Komisijo
Predsednik
Jean-Claude JUNCKER
