

KOMMISSIONENS GENOMFÖRANDEFÖRORDNING (EU) 2017/556

av den 24 mars 2017

om detaljerade förfaranden för rutinerna för inspektioner av god klinisk sed i enlighet med Europaparlamentets och rådets förordning (EU) nr 536/2014

(Text av betydelse för EES)

EUROPEISKA KOMMISSIONEN HAR ANTAGIT DENNA FÖRORDNING

med beaktande av fördraget om Europeiska unionens funktionssätt,

med beaktande av Europaparlamentets och rådets förordning (EU) nr 536/2014 av den 16 april 2014 om kliniska prövningar av humanläkemedel och om upphävande av direktiv 2001/20/EG ⁽¹⁾, särskilt artikel 78.7, och

av följande skäl:

- (1) I förordning (EU) nr 536/2014 fastställs en rättslig ram för kliniska prövningar av humanläkemedel i unionen för att säkerställa att försökspersonernas rättigheter, säkerhet och välbefinnande är skyddade, och att de data som genereras vid den kliniska prövningen är tillförlitliga och robusta. Sponsorn för en klinisk prövning och prövaren ska se till att den kliniska prövningen genomförs i enlighet med prövningsprotokollet och principerna om god klinisk sed. Efterlevnaden av tillämpliga rättsliga krav, prövningsprotokollet och principerna om god klinisk sed, och även av standarder om dataintegritet och de etiska aspekterna av den kliniska prövningen, ska kontrolleras genom inspektioner under ansvar av den medlemsstat där inspektionen utförs.
- (2) Inspektioner i samband med kliniska prövningar kan gälla god tillverkningssed för prövningsläkemedel eller god klinisk sed för kliniska prövningar. Genom artikel 63 i förordning (EU) nr 536/2014 ges kommissionen befogenhet att anta delegerade akter i syfte att fastställa de detaljerade förfarandena för inspektioner av god tillverkningssed för prövningsläkemedel. Därför bör det i den här förordningen fastställas detaljerade förfaranden endast för rutinerna för inspektioner av god klinisk sed och kraven på den utbildning och kompetens som inspektörerna av god klinisk sed bör ha.
- (3) Medlemsstaterna får genomföra inspektioner av kliniska prövningar i tredjeländer om den kliniska prövningen har samband med en klinisk prövning som är godkänd i unionen eller om det i en ansökan om tillstånd för klinisk prövning i unionen hänvisas till data från den kliniska prövningen. Dessa inspektioner bör göra det möjligt att kontrollera om sådana kliniska prövningar har genomförts i enlighet med standarder som motsvarar unionens standarder. Inspektioner av kliniska prövningar i tredjeländer får också genomföras för att kontrollera att kliniska prövningar till vars resultat det hänvisas i ansökningar om tillstånd för klinisk prövning i unionen uppfyller de etiska kraven i förordning (EU) nr 536/2014. Därför bör bestämmelserna om detaljerade förfaranden för rutinerna för inspektioner också gälla inspektioner som genomförs utanför unionen i enlighet med förordning (EU) nr 536/2014.
- (4) ICH (*International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*) kom 1995 överens om att utarbeta en harmoniserad strategi för god klinisk sed. Enligt artikel 47 i förordning (EU) nr 536/2014 bör sponsorerna ta vederbörlig hänsyn till ICH:s riktlinjer när de utformar prövningsprotokollen och genomför de kliniska prövningarna. Om dessa riktlinjer är förenliga med relevant unionslagstiftning och relevanta EU-riktlinjer bör inspektörerna använda ICH:s riktlinjer, med beaktande av varje klinisk prövnings karakteristika.
- (5) Medlemsstaterna bör åläggas att inrätta kvalitetssystem som säkerställer att rutinerna för inspektionerna följs och ständigt övervakas. Ett välfungerande kvalitetssystem bör omfatta en organisationsstruktur, tydliga processer och rutiner, inklusive de standardrutiner som inspektörerna ska följa när de utför sitt arbete, närmare information om inspektörernas uppgifter och ansvar samt kraven på utbildning, samt adekvata resurser och mekanismer för att åtgärda bristande efterlevnad.

⁽¹⁾ EUT L 158, 27.5.2014, s. 1.

- (6) Inspektörerna måste kunna säkerställa att bestämmelserna om god klinisk sed tillämpas i praktiken. Detta bör återspeglas i minimikraven på vilken kompetens inspektörerna ska, särskilt med avseende på deras utbildning. Av samma anledning bör det fastställas detaljerade regler för inspektionsrutinerna.
- (7) För att inspektionen ska vara effektiv bör inspektörerna ges de befogenheter som krävs för att få tillträde till lokalerna och tillgång till data. Detta innefattar särskilt laboratorier som används för analys vid de kliniska prövningarna, anläggningar som används av den organisation som kontrakterats för forskningen eller sponsorns lokaler. De bör också ha befogenhet att kontakta försökspersonerna när det är motiverat.
- (8) För att säkerställa att förfarandena för rutinerna för inspektioner av god klinisk sed följs och i enlighet med artikel 77 i förordning (EU) nr 536/2014 bör medlemsstaterna vid behov vidta korrigerande åtgärder. När en omfattande bristande efterlevnad eller överträdelse konstateras, eller när sponsorererna inte godtar inspektörernas undersökningsbefogenheter, bör medlemsstaterna få vidta sanktioner.
- (9) För att säkerställa att konfidentiella uppgifter skyddas, särskilt personuppgifter om försökspersonernas hälsa och information som rör affärshemligheter, bör de inspektörer och experter som deltar i inspektionerna åläggas att iakttäta största tänkbara sekretess och följa de tillämpliga kraven i unionslagstiftningen, nationell lagstiftning och internationella avtal. Inspektörer och experter som deltar i inspektionerna bör uppfylla kraven i Europaparlamentets och rådets direktiv 95/46/EG ⁽¹⁾ när de behandlar personuppgifter.
- (10) Kommissionens direktiv 2005/28/EG ⁽²⁾ bör upphävas så att det bara finns ett regelverk för inspektioner av god klinisk sed vid kliniska prövningar, inklusive kliniska prövningar som regleras av Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/20/EG ⁽³⁾. För att säkerställa konsekvens med artikel 98 i förordning (EU) nr 536/2014 där det föreskrivs en övergångsperiod under vilken direktiv 2001/20/EG ska fortsätta att tillämpas när det gäller vissa ansökningar om tillstånd för klinisk prövning, bör dock direktiv 2005/28/EG, utom kapitlen 5 och 6 om inspektörerna och förfarandena för inspektionerna av god klinisk sed, under den övergångsperioden fortsätta att tillämpas på alla kliniska prövningar som beviljats tillstånd på grundval av direktiv 2001/20/EG.
- (11) Den här förordningen bör bli tillämplig samtidigt som förordning (EU) nr 536/2014.
- (12) De åtgärder som föreskrivs i denna förordning är förenliga med yttrandet från ständiga kommittén för humanläkemedel.

HÄRIGENOM FÖRESKRIVS FÖLJANDE.

KAPITEL I

ALLMÄNNA BESTÄMMELSER

Artikel 1

Tillämpningsområde

Denna förordning är tillämplig på inspektioner av

- a) kliniska prövningar som genomförs i unionen, inklusive prövningsställen som berörs av dessa prövningar men är belägna utanför unionen,

⁽¹⁾ Europaparlamentets och rådets direktiv 95/46/EG av den 24 oktober 1995 om skydd för enskilda personer med avseende på behandling av personuppgifter och om det fria flödet av sådana uppgifter (EGT L 281, 23.11.1995, s. 31).

⁽²⁾ Kommissionens direktiv 2005/28/EG av den 8 april 2005 om fastställande av principer och detaljerade riktlinjer för god klinisk sed i fråga om prövningsläkemedel för humant bruk samt av krav för att få tillstånd till tillverkning eller import av sådana produkter (EUT L 91, 9.4.2005, s. 13).

⁽³⁾ Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/20/EG av den 4 april 2001 om tillnärmning av medlemsstaternas lagar och andra författningar rörande tillämpning av god klinisk sed vid kliniska prövningar av humanläkemedel (EGT L 121, 1.5.2001, s. 34).

- b) kliniska prövningar som avses i ansökningar om tillstånd för klinisk prövning i enlighet med artikel 25.5 i förordning (EU) nr 536/2014,
- c) kliniska prövningar som genomförs i tredjeländer och som det hänvisas till i ansökningar om godkännande för försäljning i unionen.

Artikel 2

Tidsram för inspektioner

Inspektionerna får äga rum vid följande tillfällen:

- a) Före, under eller efter den kliniska prövningen.
- b) Som ett led i kontrollen av ansökningarna om godkännande för försäljning.
- c) Som en uppföljning av beviljandet av godkännande för försäljning.

Artikel 3

Kvalitetssystem

1. Varje medlemsstat ska inrätta ett väl utformat kvalitetssystem som säkerställer att rutinerna för inspektionerna följs och ständigt övervakas.

Medlemsstaterna ska hålla dessa kvalitetssystem aktuella.

2. Varje inspektör ska ha tillgång till och följa standardrutiner och närmare information om inspektörens uppgifter och ansvar samt uppfylla kraven på utbildning.

KAPITEL II

INSPEKTÖRER

Artikel 4

Kompetens, utbildning och erfarenhet

1. Inspektörerna ska ha en fullständig universitets- eller högskoleutbildning, eller motsvarande erfarenhet, inom medicin, farmaci, farmakologi, toxikologi eller andra områden som är relevanta för principerna om god klinisk sed.
2. Inspektörerna ska få lämplig utbildning, som även omfattar deltagande i inspektioner. Deras behov av utbildning för att upprätthålla eller förbättra sin kompetens ska regelbundet bedömas av en person som utsetts för detta.
3. Inspektörerna ska ha kännedom om de principer och processer som är tillämpliga på utveckling av läkemedel och på klinisk forskning och ha kännedom om tillämplig lagstiftning, nationellt och inom unionen, och om riktlinjerna för genomförande av kliniska prövningar och beviljande av godkännande för försäljning.
4. Inspektörerna ska kunna göra sakkunniga bedömningar av om tillämplig lagstiftning, nationellt och inom unionen, och tillämpliga riktlinjer följs. De ska kunna bedöma dataintegritet och ta ställning till de etiska aspekterna av kliniska prövningar.
5. Inspektörerna ska känna till de rutiner och tekniska metoder som används för att registrera och hantera kliniska data samt veta hur sjuk- och hälsovården i den berörda medlemsstaten och, om tillämpligt, i tredjeland, är uppbyggd och hur den regleras.

6. Inspektörerna ska kunna bedöma graden av säkerhetsrisk för de försökspersoner som medverkar i den kliniska prövningen samt dataintegriteten.
7. Inspektörerna ska känna till de tillämpliga reglerna avseende sekretess och skydd av personuppgifter.
8. Medlemsstaterna ska spara dokumentation om varje inspektörs kompetens, utbildning och erfarenhet och hålla dokumentation aktuell så länge som inspektören är i aktiv tjänst.

Artikel 5

Intressekonflikt och opartiskhet

1. Inspektörerna får inte vara utsatta för någon påverkan som skulle kunna inverka på deras bedömning.
2. Inspektörerna får inte beröras av intressekonflikter. De ska framför allt vara oberoende av samtliga följande parter:
 - a) Sponsorn.
 - b) De prövare som deltar i den kliniska prövningen.
 - c) De personer som finansierar den kliniska prövningen.
 - d) Alla andra som är involverade i den kliniska prövningen.
3. Varje inspektör ska varje år avge en förklaring om sina ekonomiska intressen och andra kopplingar till de parter som kan komma att inspekteras. Denna förklaring ska beaktas när inspektörer utses till en inspektion.

KAPITEL III

RUTINERNA FÖR INSPEKTIONER

Artikel 6

Syftet med inspektionerna

Inspektörerna ska kontrollera att kraven i förordning (EU) nr 536/2014 är uppfyllda, däribland skyddet av försökspersonens rättigheter och välbefinnande och kvaliteten och integriteten avseende data som genereras vid den kliniska prövningen, och att principerna om god klinisk sed iakttas, inklusive etiska aspekter och tillämplig nationell lagstiftning.

Artikel 7

Rutiner som ska fastställas av medlemsstaterna

1. Medlemsstaterna ska fastställa lämpliga rutiner för att minst göra följande:
 - a) Utse experter som ska följa med inspektörerna om det krävs ytterligare sakkunskap för en inspektion.
 - b) Ordna inspektioner utanför unionen.
 - c) Kontrollera att god klinisk sed iakttas, däribland de metoder som ska användas för att granska hur studierna leds och under vilka förhållanden de kliniska prövningarna planeras, genomförs, övervakas och registreras, vilka uppföljningsåtgärder som vidtas, såsom granskning av analysen av grundorsaken till en betydande bristande efterlevnad och kontroll av sponsorns korrigerande och förebyggande åtgärder.

Medlemsstaterna ska göra dessa rutiner och regler allmänt tillgängliga.

2. Medlemsstaterna ska också fastställa befogenheterna för de experter som utsetts att följa med inspektörerna.

*Artikel 8***Oanmälda inspektioner**

Inspektionerna kan vid behov genomföras utan anmälan.

*Artikel 9***Samarbete mellan medlemsstaterna**

1. Medlemsstaterna ska samarbeta med varandra, med kommissionen och med Europeiska läkemedelsmyndigheten för att utarbeta och förbättra allmänt erkända standarder för inspektioner av god klinisk sed. Samarbetet kan ske i form av gemensamma inspektioner, riktlinjer och rutiner samt genom erfarenhetsutbyte och utbildning.
2. Kommissionen ska se till att alla vägledningar om allmänt erkända standarder för inspektioner som utarbetats i samarbete med medlemsstaterna och Europeiska läkemedelsmyndigheten är allmänt tillgängliga.
3. Europeiska läkemedelsmyndigheten ska bearbeta informationen om inspektioner som planeras eller genomförs och göra den tillgänglig för medlemsstaterna, för att hjälpa dem att använda resurserna så effektivt som möjligt när de planerar inspektioner.
4. Medlemsstaterna får begära bistånd från en annan medlemsstats behöriga myndighet när det gäller inspektioner.

*Artikel 10***Inspektörernas befogenheter**

1. Inspektionerna ska genomföras av inspektörer som utsetts av medlemsstaterna.

För att säkerställa att det finns tillgång till den kompetens som krävs för varje inspektion får medlemsstaten utse grupper av inspektörer och experter med lämplig kompetens som följer med inspektörerna.

2. Inspektörerna ska ha rätt att inspektera provningsställen, handlingar, anläggningar, register inklusive enskilda patienters journaler, åtgärder för kvalitetssäkring, data och alla andra resurser och enheter som enligt den behöriga myndighetens bedömning har samband med den kliniska provningen.
3. Vid inspektionen ska inspektörerna ha befogenhet att besöka provningsställen och andra lokaler i samband därmed och få tillgång till data, inklusive enskilda patienters journaler.
4. Inspektörerna ska ha rätt att ta kopior av register och papperskopior, göra utskrifter av elektroniska register samt fotografera lokaler och utrustning.
5. Inspektörerna ska ha rätt att be alla företrädare för eller anställda vid den inspekterade enheten och alla parter som är involverade i den kliniska provningen om förklaringar rörande föremålet för och syftet med en inspektion och att registrera svaret.
6. Inspektörerna ska ha befogenhet att kontakta försökspersonerna direkt, särskilt vid rimlig misstanke om att dessa inte fått korrekt information om deltagandet i den kliniska provningen.
7. Medlemsstaterna ska förse inspektörerna med lämplig legitimation.
8. Medlemsstaterna ska fastställa en rättslig och administrativ ram för att säkerställa att inspektörer från andra medlemsstater, på begäran och i tillämpliga fall, får tillträde till provningsställen och alla enheter som har samband med den kliniska provningen och tillgång till tillhörande data.

*Artikel 11***Erkännande av inspektionsresultaten**

Inspektörerna ska genomföra inspektionerna på unionens vägnar. Inspektionsresultaten ska erkännas av alla medlemsstater.

I händelse av skillnader mellan medlemsstaterna när det gäller kontrollen av att den tillämpliga lagstiftningen följs ska medlemsstaterna, eller Europeiska läkemedelsmyndigheten inom ramen för dess befogenheter enligt Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 726/2004 ⁽¹⁾, underrätta kommissionen. Efter samråd med dessa medlemsstater och Europeiska läkemedelsmyndigheten får kommissionen begära en ny inspektion.

*Artikel 12***Resurser**

Medlemsstaterna ska utse tillräckligt många inspektörer för att säkerställa en effektiv kontroll av att de kliniska provningarna uppfyller de tillämpliga kraven och för att säkerställa snabb rapportering av inspektionsresultaten.

*Artikel 13***Inspektionsrapporter och register**

Utan att det påverkar skyldigheten att översända inspektionsrapporter via EU-portalen i enlighet med artikel 78.6 i förordning (EU) nr 536/2014 ska medlemsstaterna i minst 25 år spara relevant dokumentation om nationella inspektioner och om inspektioner som genomförts utanför deras territorium, däribland information om resultatet av inspektionen vad gäller efterlevnaden av god klinisk sed samt sponsorns eller medlemsstatens eventuella åtgärder vid en uppföljning av inspektionen. Inspektionsrapporter som skickas via EU-portalen får inte innehålla personuppgifter om försökspersonerna i den kliniska provningen.

*Artikel 14***Sekretess**

De inspektörer och experter som utsetts att ingå i inspektionsgruppen ska iakttä sekretess när det gäller information de fått tillgång till i samband med inspektionerna av god klinisk sed.

KAPITEL IV

SLUTBESTÄMMELSER

*Artikel 15***Upphävande**

Direktiv 2005/28/EG ska upphöra att gälla det datum som avses i artikel 17 andra stycket.

*Artikel 16***Övergångsbestämmelser**

Direktiv 2005/28/EG, utom kapitlen 5 och 6, ska fortsätta att tillämpas på kliniska provningar som regleras av direktiv 2001/20/EG enligt artikel 98 i förordning (EU) nr 536/2014.

⁽¹⁾ Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 726/2004 av den 31 mars 2004 om inrättande av gemenskapsförfaranden för godkännande av och tillsyn över humanläkemedel och veterinärmedicinska läkemedel samt om inrättande av en europeisk läkemedelsmyndighet (EUT L 136, 30.4.2004, s. 1).

*Artikel 17***Ikraftträdande**

Denna förordning träder i kraft den tjugonde dagen efter det att den har offentliggjorts i *Europeiska unionens officiella tidning*.

Den ska tillämpas från och med sex månader efter offentliggörandet i *Europeiska unionens officiella tidning* av det meddelande som avses i artikel 82.3 i förordning (EU) nr 536/2014.

Denna förordning är till alla delar bindande och direkt tillämplig i alla medlemsstater.

Utfärdad i Bryssel den 24 mars 2017.

På kommissionens vägnar
Jean-Claude JUNCKER
Ordförande
