

KOMMISJONENS GJENNOMFØRINGSFORORDNING (EU) 2017/556**2023/EØS/89/14****av 24. mars 2017****om nærmere bestemmelser om framgangsmåtene for inspeksjon av god klinisk praksis i henhold til europaparlaments- og rådsforordning (EU) nr. 536/2014(*)**

EUROPAKOMMISJONEN HAR

under henvisning til traktaten om Den europeiske unions virkemåte,

under henvisning til europaparlaments- og rådsforordning (EU) nr. 536/2014 av 16. april 2014 om kliniske utprøvinger av legemidler for mennesker og om oppheving av direktiv 2001/20/EF⁽¹⁾, særlig artikkel 78 nr. 7, og

ut fra følgende betraktninger:

- 1) Ved forordning (EU) nr. 536/2014 fastsettes den rettslige rammen for kliniske utprøvinger av legemidler for mennesker i Unionen for å sikre at forsøkspersonenes rettigheter, sikkerhet og velferd vernes, samt at dataene som framkommer i kliniske utprøvinger, er robuste og pålitelige. Sponsoren av en klinisk utprøving og utprøveren skal særlig sikre at den kliniske utprøvingen gjennomføres i samsvar med den relevante protokollen og med prinsippene for god klinisk praksis. Overholdelse av gjeldende lovfestede krav, protokollen og prinsippene for god klinisk praksis, herunder standarder for dataintegritet og etisk gjennomføring av den kliniske utprøvingen, skal også kontrolleres ved hjelp av inspeksjoner som gjennomføres under ansvar av medlemsstaten der inspeksjonen finner sted.
- 2) Inspeksjoner som utføres i forbindelse med kliniske utprøvinger, kan gjelde god framstillingspraksis for framstilling av utprøvningspreparater eller god klinisk praksis for gjennomføring av kliniske utprøvinger. Ved artikkel 63 i forordning (EU) nr. 536/2014 gis Kommisjonen myndighet til å vedta delegerede rettsakter for å fastsette nærmere bestemmelser om inspeksjon av god framstillingspraksis for utprøvningspreparater. I denne forordningen bør det derfor bare fastsettes nærmere bestemmelser om framgangsmåter for inspeksjon av god klinisk praksis og krav til inspektørens opplæring og kvalifikasjoner.
- 3) Medlemsstatene kan gjennomføre inspeksjoner av kliniske utprøvinger som utføres i tredjeland, enten fordi en klinisk utprøving har forbindelse til en klinisk utprøving som er godkjent i Unionen, eller fordi det vises til data fra den kliniske utprøvingen i en søknad om godkjenning av en klinisk utprøving i Unionen. Disse inspeksjonene bør gjøre det mulig å kontrollere om slike kliniske utprøvinger ble utført i samsvar med standarder som er likeverdige med Unionens standarder. Det kan også gjennomføres inspeksjoner av kliniske utprøvinger i tredjeland for å kontrollere om de kliniske utprøvingene, hvis resultater det vises til i søknader om markedsføringstillatelse i Unionen, oppfyller de etiske kravene fastsatt i forordning (EU) nr. 536/2014. Bestemmelsene om nærmere bestemmelser om framgangsmåtene for inspeksjon bør derfor også få anvendelse på inspeksjoner som gjennomføres utenfor Unionen i samsvar med forordning (EU) nr. 536/2014.
- 4) Den internasjonale konferanse om harmonisering («ICH») kom i 1995 til enighet om å fastsette en harmonisert strategi for god klinisk praksis. I henhold til artikkel 47 i forordning (EU) nr. 536/2014 skal sponsorene ta behørig hensyn til ICHs retningslinjer ved utarbeidingen av protokollen for og gjennomføringen av den kliniske utprøvingen. I den grad disse retningslinjene er forenlige med den relevante unionsretten og de relevante EU-retningslinjene bør inspektørene følge ICHs retningslinjer, idet det tas hensyn til særtrekkene ved hver enkelt utprøving.
- 5) Medlemsstatene bør pålegges å innføre kvalitetssystemer for å sikre at framgangsmåtene for inspeksjon overholdes og overvåkes løpende. Et velfungerende kvalitetssystem bør omfatte en organisasjonsstruktur, tydelige prosesser og framgangsmåter, herunder de standardiserte framgangsmåtene som inspektørene skal følge når de utfører sine oppgaver, tydelige og detaljerte beskrivelser av inspektørens oppgaver og ansvarsområder og krav til løpende opplæring samt egnede ressurser og mekanismer for å hindre manglende overholdelse.

(*) Denne unionsrettsakten, kunngjort i EUT L 80 av 25.3.2017, s. 7, er omhandlet i EØS-komiteens beslutning nr. 237/2021 av 24. september 2021 om endring av EØS-avtalens vedlegg II (Tekniske forskrifter, standarder, prøving og sertifisering), ennå ikke kunngjort.

⁽¹⁾ EUT L 158 av 27.5.2014, s. 1.

- 6) Inspektørene må kunne sikre at bestemmelsene om god klinisk praksis fungerer i praksis. Dette målet bør gjenspeiles i minstekravene til inspektørens kvalifikasjoner, særlig når det gjelder deres utdanning og opplæring. Av samme grunn bør det fastsettes nærmere regler for framgangsmåter for inspeksjon.
- 7) For å sikre effektive inspeksjoner bør inspektørene gis den myndighet som er nødvendig for å få tilgang til lokaler og data. Dette omfatter særlig laboratorier som er brukt til analysering i den kliniske utprøvingen, kontraktforskningsorganisasjoners anlegg eller sponsorens lokaler. De bør også gis myndighet til å kontakte forsøkspersonene i berettigede tilfeller.
- 8) For å sikre at bestemmelsene om inspeksjon av god klinisk praksis overholdes, og i samsvar med artikkel 77 i forordning (EU) nr. 536/2014, bør medlemsstatene ved behov treffe korrigerende tiltak. Dersom det under en inspeksjon oppdages en betydelig manglende overholdelse eller overtredelse, eller dersom sponsorene ikke anerkjenner inspektørens undersøkelsesmyndighet, bør medlemsstatene kunne ilegge sanksjoner.
- 9) For å sikre vern av fortrolige opplysninger, særlig helserelaterte personopplysninger om forsøkspersoner som deltar i kliniske utprøvinger, samt kommersielt fortrolige opplysninger, bør inspektørene og ekspertene som deltar i inspeksjonene, være bundet av de høyeste standardene for fortrolighet og av gjeldende krav i unionsretten, nasjonal rett og internasjonale avtaler. Inspektører og eksperter som deltar i inspeksjoner, bør oppfylle kravene i europaparlaments- og rådsdirektiv 95/46/EF⁽¹⁾ når de behandler personopplysninger.
- 10) Kommisjonsdirektiv 2005/28/EF⁽²⁾ bør oppheves for å sikre at bare ett sett regler anvendes ved gjennomføring av inspeksjoner av god klinisk praksis i kliniske utprøvinger, herunder kliniske utprøvinger som omfattes av europaparlaments- og rådsdirektiv 2001/20/EF⁽³⁾. For å sikre sammenheng med artikkel 98 i forordning (EU) nr. 536/2014 om fastsettelse av en overgangsperiode der direktiv 2001/20/EF fortsatt får anvendelse med hensyn til visse søknader om godkjenning av en klinisk utprøving, bør imidlertid direktiv 2005/28/EF, med unntak av direktivets kapittel 5 og 6 om framgangsmåter for inspeksjon av god klinisk praksis og inspektører, fortsatt få anvendelse i den nevnte overgangsperioden på alle kliniske utprøvinger som er godkjent på grunnlag av direktiv 2001/20/EF.
- 11) Denne forordningen bør få anvendelse samtidig som forordning (EU) nr. 536/2014.
- 12) Tiltakene i denne forordningen er i samsvar med uttalelse fra Den faste komité for legemidler for mennesker.

VEDTATT DENNE FORORDNINGEN:

KAPITTEL I

ALMINNELIGE BESTEMMELSER

Artikkel 1

Virkeområde

Denne forordningen får anvendelse på inspeksjoner av

- a) kliniske utprøvinger som gjennomføres i Unionen, herunder kliniske utprøvssteder som er knyttet til disse utprøvingene, men som befinner seg utenfor Unionen,

⁽¹⁾ Europaparlaments- og rådsdirektiv 95/46/EF av 24. oktober 1995 om beskyttelse av fysiske personer i forbindelse med behandling av personopplysninger og om fri utveksling av slike opplysninger (EFT L 281 av 23.11.1995, s. 31).

⁽²⁾ Kommisjonsdirektiv 2005/28/EF av 8. april 2005 om fastsettning av prinsipp og detaljerte retningslinjer for god klinisk praksis med omsyn til prøvingspreparat for menneske, og om krav i samband med løyve til framstilling eller import av slike preparat (EUT L 91 av 9.4.2005, s. 13).

⁽³⁾ Europaparlaments- og rådsdirektiv 2001/20/EF av 4. april 2001 om tilnærming av medlemsstatenes lover og forskrifter om bruk av god klinisk praksis ved gjennomføring av kliniske prøvinger av legemidler for mennesker (EUT L 121 av 1.5.2001, s. 34).

- b) kliniske utprøvinger som det vises til i søknader om godkjenning av kliniske utprøvinger i henhold til artikkel 25 nr. 5 i forordning (EU) nr. 536/2014,
- c) kliniske utprøvinger som gjennomføres i tredjeland, og som det vises til i søknader om markedsføringstillatelse i Unionen.

Artikkel 2

Tidsramme for inspeksjoner

Inspeksjoner kan finne sted i følgende tilfeller:

- a) Før, under og etter at en klinisk utprøving er gjennomført.
- b) Som en del av kontrollen av søknader om markedsføringstillatelse.
- c) Som en oppfølging av en utstedelse av markedsføringstillatelse.

Artikkel 3

Kvalitetssystem

1. Hver medlemsstat skal innføre et hensiktsmessig utformet kvalitetssystem som sikrer at framgangsmåtene for inspeksjon overholdes og overvåkes løpende.

Medlemsstatene skal holde disse kvalitetssystemene oppdaterte.

2. Hver inspektør skal ha tilgang til og overholde standardiserte framgangsmåter samt ha tilgang til detaljerte opplysninger om sine oppgaver, ansvarsområder og krav til opplæring.

KAPITTEL II

INSPEKTØRER

Artikkel 4

Kvalifikasjoner, opplæring og erfaring

1. Inspektørene skal ha fullført utdanning på universitetsnivå, eller ha tilsvarende erfaring, innen medisin, farmasi, farmakologi, toksikologi eller på andre områder som er relevante for prinsippene for god klinisk praksis.
2. Inspektørene skal få egnet opplæring, som omfatter deltakelse i inspeksjoner. Inspektørenes behov for opplæring, som er nødvendig for at de skal kunne opprettholde eller forbedre sin kompetanse, skal vurderes regelmessig av en person som er utpekt for denne oppgaven.
3. Inspektørene skal ha kunnskap om prinsippene og prosessene som gjelder for utvikling av legemidler og for klinisk forskning, samt ha kunnskap om gjeldende EU-regelverk og nasjonal lovgivning samt retningslinjer for gjennomføring av kliniske utprøvinger og utstedelse av markedsføringstillatelser.
4. Inspektørene skal kunne foreta faglige vurderinger av om gjeldende EU-regelverk, nasjonal lovgivning og retningslinjer er overholdt. De skal kunne vurdere dataintegritet samt aspekter knyttet til etisk gjennomføring av kliniske utprøvinger.
5. Inspektørene skal ha kjennskap til framgangsmåtene og de tekniske metodene for registrering og behandling av kliniske data og til hvordan helsevesenet i de relevante medlemsstatene og, dersom det er relevant, i tredjeland, er organisert og regulert.

6. Inspektørene skal kunne vurdere graden av risiko med hensyn til sikkerheten til forsøkspersonene som deltar i den kliniske utprøvingen, samt dataintegriteten.
7. Inspektørene skal ha kjennskap til gjeldende regler for fortrolighet og vern av personopplysninger.
8. Medlemsstatene skal føre register over hver enkelt inspektørs kvalifikasjoner, opplæring og erfaring og sørge for at registrene er oppdaterte så lenge inspektøren er i aktiv tjeneste.

Artikkel 5

Interessekonflikt og upartiskhet

1. Inspektørene skal ikke være under noen form for innflytelse som kan påvirke deres upartiskhet eller dømmekraft.
2. Inspektørene skal ikke ha interessekonflikter. De skal særlig være uavhengige av alle følgende parter:
 - a) Sponsoren.
 - b) Utprøverne som er involvert i den kliniske utprøvingen.
 - c) Personer som finansierer den kliniske utprøvingen.
 - d) Alle andre parter som er involvert i gjennomføringen av den kliniske utprøvingen.
3. Hver inspektør skal hvert år framlegge en erklæring om sine økonomiske interesser og andre forbindelser til parter som potensielt kan bli inspisert. Denne erklæringen skal tas i betraktning når inspektører utpekes til en bestemt inspeksjon.

KAPITTEL III

FRAMGANGSMÅTER FOR INSPEKSJON

Artikkel 6

Formål med inspeksjonene

Inspektørene skal kontrollere at kravene i forordning (EU) nr. 536/2014 er oppfylt, herunder vern av rettighetene og velferden til forsøkspersonene som deltar i den kliniske utprøvingen, kvaliteten på og integriteten til dataene som framkommer i den kliniske utprøvingen samt overholdelse av prinsippene for god klinisk praksis, herunder etiske aspekter og relevant nasjonal lovgivning.

Artikkel 7

Framgangsmåter som skal fastsettes av medlemsstatene

1. Medlemsstatene skal fastsette relevante framgangsmåter for minst det følgende:
 - a) Utpeking av eksperter som skal ledsage inspektørene, dersom det kreves ytterligere sakkunnskap i forbindelse med en inspeksjon.
 - b) Organisering av inspeksjoner utenfor Unionen.
 - c) Kontroll av at god klinisk praksis er fulgt, herunder metodene for å gjennomgå hvordan studiene administreres og under hvilke forhold den kliniske utprøvingen planlegges, gjennomføres, overvåkes og registreres, samt oppfølgingstiltak, for eksempel gjennomgåelse av en analyse av den grunnleggende årsaken til en betydelig manglende overholdelse og kontroll av korrigerende og forebyggende tiltak som sponsoren har truffet.

Medlemsstatene skal gjøre disse framgangsmåtene og reglene offentlig tilgjengelig.

2. Medlemsstatene skal også fastsette hvilken myndighet eksperter som utpekes til å ledsage inspektører, skal ha.

*Artikkel 8***Uanmeldte inspeksjoner**

Ved behov kan inspeksjonene skje uanmeldt.

*Artikkel 9***Samarbeid mellom medlemsstatene**

1. Medlemsstatene skal samarbeide med hverandre, med Kommisjonen og med Det europeiske legemiddelbyrå for å utarbeide og forbedre allment anerkjente standarder for inspeksjoner av god klinisk praksis. Samarbeidet kan skje i form av felles inspeksjoner, omforente prosesser og framgangsmåter og utveksling av erfaring og opplæring.
2. Kommisjonen skal gjøre veiledningsdokumenter om de allment anerkjente standardene for gjennomføring av inspeksjoner som er utarbeidet i samarbeid med medlemsstatene og Det europeiske legemiddelbyrå, offentlig tilgjengelig.
3. Det europeiske legemiddelbyrå skal behandle og gjøre tilgjengelig for medlemsstatene opplysninger om påtenkte, planlagte eller gjennomførte inspeksjoner for å bistå medlemsstatene med å sikre en mest mulig effektiv bruk av inspeksjonsressursene når de planlegger sine inspeksjoner.
4. Medlemsstatene kan be om bistand fra den vedkommende nasjonale myndigheten i en annen medlemsstat i forbindelse med inspeksjoner.

*Artikkel 10***Inspektørenes myndighet**

1. Inspeksjonene skal gjennomføres av inspektører som er utpekt av medlemsstatene.

For å sikre at den nødvendige kompetansen er tilgjengelig i forbindelse med hver inspeksjon, kan medlemsstatene utpeke grupper av eksperter med egnede kvalifikasjoner som skal ledsage inspektørene.

2. Inspektørene skal ha rett til å inspisere kliniske utprøvningssteder, dokumenter, anlegg, registre, herunder de enkelte pasientenes journaler, kvalitetsordninger, data og eventuelle andre ressurser og enheter som den vedkommende myndigheten anser for å være knyttet til den kliniske utprøvingen.
3. Ved gjennomføring av en inspeksjon skal inspektørene ha myndighet som gir dem adgang til utprøvningssteder og andre tilknyttede lokaler samt tilgang til data, herunder de enkelte pasientenes journaler.
4. Inspektørene skal ha rett til å ta kopier av registre og papirutskrifter, skrive ut elektroniske registre og ta bilder av lokaler og utstyr.
5. Inspektørene skal ha rett til å anmode representanter for eller medarbeidere i enheten som inspiseres, samt alle parter som er involvert i den kliniske utprøvingen, om forklaringer som gjelder inspeksjonens gjenstand og formål, og til å registrere svarene.
6. Inspektørene skal ha myndighet til å kontakte forsøkspersonene direkte, særlig dersom det er rimelig grunn til mistanke om at de ikke har fått tilstrekkelig informasjon om deltakelsen i den kliniske utprøvingen.
7. Medlemsstatene skal utstyre inspektørene med egnet legitimasjon.
8. Medlemsstatene skal fastsette en rettslig og administrativ ramme for å sikre at inspektører fra andre medlemsstater, på anmodning og når det er relevant, har adgang til utprøvningssteder og lokaler hos enheter som er knyttet til den kliniske utprøvingen, samt tilgang til tilhørende data.

*Artikkel 11***Anerkjennelse av konklusjonene fra inspeksjonene**

Inspektørene skal gjennomføre inspeksjoner på vegne av Unionen. Resultatene av disse inspeksjonene skal anerkjennes av alle medlemsstater.

Ved avvik mellom medlemsstatene i forbindelse med kontroll av at det gjeldende regelverket er overholdt, skal medlemsstatene, eller Det europeiske legemiddelbyrå innenfor rammen av dets myndighet som fastsatt i europaparlaments- og rådsforordning (EF) nr. 726/2004⁽¹⁾, underrette Kommisjonen. Etter å ha rådført seg med disse medlemsstatene og med Det europeiske legemiddelbyrå kan Kommisjonen kreve en ny inspeksjon.

*Artikkel 12***Ressurser**

Medlemsstatene skal utpeke et tilstrekkelig antall inspektører for å sikre effektiv kontroll av at de kliniske utprøvingene oppfyller gjeldende krav, samt rettidig rapportering av resultatene av inspeksjonen.

*Artikkel 13***Inspeksjonsrapporter og registre**

Uten at det berører plikten til å sende inn inspeksjonsrapportene via EU-portalen i samsvar med artikkel 78 nr. 6 i forordning (EU) nr. 536/2014, skal medlemsstatene i minst 25 år oppbevare relevante registre over nasjonale inspeksjoner samt inspeksjoner som er gjennomført utenfor deres territorium, herunder opplysninger om utfallet av inspeksjonen med hensyn til status for overholdelse av god klinisk praksis samt eventuelle tiltak som sponsoren eller medlemsstaten har truffet etter inspeksjonen. Inspeksjonsrapportene som sendes inn via EU-portalen, skal ikke inneholde personopplysninger om forsøkspersonene i de kliniske utprøvingene.

*Artikkel 14***Fortrolighet**

Inspektørene og ekspertene som er utpekt til å inngå i inspeksjonsgruppen, skal sørge for at opplysningene de får tilgang til i forbindelse med inspeksjoner av god klinisk praksis, behandles fortrolig.

KAPITTEL IV

SLUTTBESTEMMELSER

*Artikkel 15***Oppheving**

Direktiv 2005/28/EF oppheves med virkning fra datoen nevnt i artikkel 17 andre ledd.

*Artikkel 16***Overgangsbestemmelser**

Direktiv 2005/28/EF, bortsett fra kapittel 5 og 6, får fortsatt anvendelse på kliniske utprøvinger som omfattes av direktiv 2001/20/EF i henhold til artikkel 98 i forordning (EU) nr. 536/2014.

⁽¹⁾ Europaparlaments- og rådsforordning (EF) nr. 726/2004 av 31. mars 2004 om fastsettelse av framgangsmåter i Fellesskapet for godkjenning og overvåking av legemidler for mennesker og veterinærpreparater og om opprettelse av et europeisk legemiddelkontor (EUT L 136 av 30.04.2004, s. 1).

*Artikkel 17***Ikrafttredelse**

Denne forordningen trer i kraft den 20. dagen etter at den er kunngjort i *Den europeiske unions tidende*.

Den får anvendelse seks måneder etter datoen for offentliggjøring i *Den europeiske unions tidende* av meldingen nevnt i artikkel 82 nr. 3 i forordning (EU) nr. 536/2014.

Denne forordningen er bindende i alle deler og kommer direkte til anvendelse i alle medlemsstater.

Utfærdiget i Brussel 24. mars 2017.

For Kommisjonen
Jean-Claude JUNCKER
President
