

RÈGLEMENT D'EXÉCUTION (UE) 2017/556 DE LA COMMISSION**du 24 mars 2017****sur les modalités des procédures d'inspection relatives aux bonnes pratiques cliniques conformément au règlement (UE) n° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil****(Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)**

LA COMMISSION EUROPÉENNE,

vu le traité sur le fonctionnement de l'Union européenne,

vu le règlement (UE) n° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE ⁽¹⁾, et notamment son article 78, paragraphe 7,

considérant ce qui suit:

- (1) Le règlement (UE) n° 536/2014 définit le cadre juridique applicable à la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain dans l'Union garantissant la protection des droits, de la sécurité et du bien-être des participants ainsi que la fiabilité et la robustesse des données obtenues lors des essais cliniques. En particulier, le promoteur d'un essai clinique et l'investigateur veillent à ce que l'essai clinique soit conduit conformément au protocole pertinent et aux principes des bonnes pratiques cliniques. Le respect des exigences juridiques applicables, du protocole et des principes des bonnes pratiques cliniques, y compris des normes relatives à l'intégrité des données et à la conduite éthique des essais cliniques, doit être contrôlé au moyen d'inspections menées sous la responsabilité de l'État membre dans lequel elles sont effectuées.
- (2) L'inspection effectuée dans le contexte des essais cliniques peut porter sur les bonnes pratiques de fabrication de médicaments expérimentaux ou sur les bonnes pratiques cliniques relatives à la conduite d'essais cliniques. L'article 63 du règlement (UE) n° 536/2014 habilite la Commission à adopter des actes délégués afin de préciser les modalités d'inspection relatives aux bonnes pratiques de fabrication de médicaments expérimentaux. Par conséquent, le présent règlement devrait uniquement définir les modalités des procédures d'inspection relatives aux bonnes pratiques cliniques ainsi que les exigences de qualification et de formation des inspecteurs chargés de contrôler les bonnes pratiques cliniques.
- (3) Les États membres peuvent effectuer des inspections concernant les essais cliniques conduits dans des pays tiers lorsqu'un essai clinique est lié à un autre essai clinique autorisé dans l'Union ou lorsqu'une demande d'autorisation d'essai clinique dans l'Union comporte une référence aux données obtenues lors de l'essai clinique conduit dans un pays tiers. Ces inspections devraient permettre de vérifier si lesdits essais cliniques ont été menés conformément à des normes équivalentes à celles de l'Union. Les inspections d'essais cliniques conduits dans des pays tiers peuvent également viser à vérifier si les essais cliniques, dont les résultats sont mentionnés dans les demandes d'autorisation de mise sur le marché dans l'Union, répondent aux exigences en matière d'éthique énoncées dans le règlement (UE) n° 536/2014. Les dispositions relatives aux modalités des procédures d'inspections devraient dès lors s'appliquer également aux inspections effectuées hors de l'Union conformément au règlement (UE) n° 536/2014.
- (4) En 1995, la Conférence internationale d'harmonisation (CIH) est parvenue à un consensus sur la définition d'une approche harmonisée en matière de bonnes pratiques cliniques. En vertu de l'article 47 du règlement (UE) n° 536/2014, il convient, lors de l'élaboration du protocole de l'essai clinique et de la conduite de l'essai clinique, que le promoteur tienne dûment compte des lignes directrices de la CIH. Dans la mesure où ces lignes directrices sont compatibles avec la législation européenne et les lignes directrices de l'Union pertinentes, les inspecteurs doivent se référer aux lignes directrices de la CIH, en tenant compte des caractéristiques propres à chaque essai.
- (5) Il y a lieu d'exiger des États membres qu'ils mettent en place des systèmes de qualité en vue de garantir le respect et la surveillance constante des procédures d'inspection. Un système de qualité efficace devrait intégrer une structure organisationnelle, appliquer des procédures et procédés clairs, y compris des procédures opératoires standard applicables aux inspecteurs lors de l'exécution de leurs fonctions, définir explicitement les obligations, responsabilités et besoins en matière de formation continue des inspecteurs, et fournir des ressources et mécanismes adéquats visant à lutter contre le non-respect des dispositions.

⁽¹⁾ JO L 158 du 27.5.2014, p. 1.

- (6) Il est nécessaire de permettre aux inspecteurs d'assurer l'efficacité pratique des dispositions relatives aux bonnes pratiques cliniques. Cet objectif doit transparaître dans les exigences minimales applicables à leurs qualifications, en particulier à leurs études et à leur formation. Pour les mêmes raisons, des règles détaillées concernant les procédures d'inspection doivent être établies.
- (7) Afin de préserver l'efficacité des inspections, il convient de conférer aux inspecteurs les pouvoirs nécessaires pour accéder aux données et aux locaux, y compris tout laboratoire utilisé à des fins d'analyse au cours de l'essai clinique et tous locaux de l'organisme de recherche sous-traitant ou du promoteur. Les inspecteurs doivent également être habilités à contacter des participants à des essais cliniques, dans certains cas justifiés.
- (8) En vue de garantir le respect des modalités des procédures d'inspection en matière de bonnes pratiques cliniques, et conformément à l'article 77 du règlement (UE) n° 536/2014, les États membres peuvent prendre des mesures correctives, le cas échéant. Si, dans le cadre d'une inspection, un non-respect ou une violation grave des dispositions est constaté, ou si les pouvoirs d'enquête des inspecteurs ne sont pas reconnus par les promoteurs, il convient que les États membres appliquent des sanctions.
- (9) Afin de garantir la protection de la confidentialité des informations, notamment des données à caractère personnel liées à la santé des participants à des essais cliniques, ainsi que des informations confidentielles à caractère commercial, il convient que les inspecteurs et les experts participant à des inspections soient liés par les normes de confidentialité les plus élevées ainsi que par les exigences applicables énoncées dans le droit de l'Union, les législations nationales et les accords internationaux. Lors du traitement de données à caractère personnel, les inspecteurs et les experts participant à des inspections doivent respecter les exigences de la directive 95/46/CE du Parlement européen et du Conseil ⁽¹⁾.
- (10) Il est nécessaire d'abroger la directive 2005/28/CE de la Commission ⁽²⁾ afin de garantir qu'une seule série de règles s'applique aux inspections des bonnes pratiques cliniques relatives aux essais cliniques, y compris aux essais cliniques régis par la directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil ⁽³⁾. Toutefois, dans un souci de cohérence avec l'article 98 du règlement (UE) n° 536/2014 établissant une période transitoire pendant laquelle l'applicabilité de la directive 2001/20/CE est maintenue pour certaines demandes d'autorisation d'essai clinique, il y a lieu que la directive 2005/28/CE, à l'exception de ses chapitres 5 et 6 portant sur les procédures d'inspection relatives aux bonnes pratiques cliniques et sur les inspecteurs, reste applicable au cours de cette période transitoire à tous les essais cliniques autorisés sur la base de la directive 2001/20/CE.
- (11) Il convient que ce règlement devienne applicable en même temps que le règlement (UE) n° 536/2014.
- (12) Les mesures prévues au présent règlement sont conformes à l'avis du comité permanent des médicaments à usage humain,

A ADOPTÉ LE PRÉSENT RÈGLEMENT:

CHAPITRE I

DISPOSITIONS GÉNÉRALES

Article premier

Champ d'application

Le présent règlement s'applique aux inspections relatives aux:

- a) essais cliniques menés dans l'Union, y compris sur les sites d'essais cliniques en lien avec ces essais, mais situés hors de l'Union;

⁽¹⁾ Directive 95/46/CE du Parlement européen et du Conseil du 24 octobre 1995 relative à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données (JO L 281 du 23.11.1995, p. 31).

⁽²⁾ Directive 2005/28/CE de la Commission du 8 avril 2005 fixant des principes et des lignes directrices détaillées relatifs à l'application de bonnes pratiques cliniques en ce qui concerne les médicaments expérimentaux à usage humain, ainsi que les exigences pour l'octroi de l'autorisation de fabriquer ou d'importer ces médicaments (JO L 91 du 9.4.2005, p. 13).

⁽³⁾ Directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain (JO L 121 du 1.5.2001, p. 34).

- b) essais cliniques mentionnés dans les demandes d'autorisation d'essai clinique conformément à l'article 25, paragraphe 5, du règlement (UE) n° 536/2014;
- c) essais cliniques menés dans des pays tiers et mentionnés dans les demandes d'autorisation de mise sur le marché dans l'Union.

Article 2

Échéance des inspections

Les inspections peuvent avoir lieu aux occasions suivantes:

- a) avant, pendant ou après la réalisation de l'essai clinique;
- b) dans le cadre de la vérification des demandes d'autorisation de mise sur le marché;
- c) dans le cadre du suivi de l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché.

Article 3

Système de gestion de la qualité

1. Chaque État membre met en place un système de qualité approprié garantissant le respect et la surveillance constante des procédures d'inspection.

Les États membres veillent à ce que ces systèmes de gestion de la qualité soient régulièrement actualisés.

2. Chaque inspecteur a accès aux informations détaillées concernant ses obligations, responsabilités et besoins en matière de formation ainsi qu'aux procédures opératoires standard, et s'y conforme.

CHAPITRE II

INSPECTEURS

Article 4

Qualifications, formation et expérience

1. Il convient que les inspecteurs aient accompli des études universitaires ou aient une expérience équivalente en médecine, en pharmacie, en pharmacologie, en toxicologie ou dans d'autres disciplines pertinentes aux fins de l'application des principes des bonnes pratiques cliniques.

2. Les inspecteurs reçoivent une formation appropriée, notamment en participant à des inspections. Leurs besoins en matière de formation, nécessaire au maintien et à l'amélioration de leur niveau de compétence, sont régulièrement évalués par une personne mandatée à cet effet.

3. Il y a lieu que les inspecteurs connaissent les principes et procédés en matière d'élaboration de médicaments et de recherche clinique et qu'ils connaissent également la législation européenne et nationale applicable, ainsi que les lignes directrices relatives à la conduite des essais cliniques et à l'octroi des autorisations de mise sur le marché.

4. Les inspecteurs sont aptes à rendre des jugements professionnels sur la conformité avec la législation et les lignes directrices européennes et nationales applicables. Ils sont en mesure d'apprécier l'intégrité des données ainsi que les aspects en lien avec la conduite éthique des essais cliniques.

5. Les inspecteurs connaissent les procédures et méthodes techniques d'enregistrement et de gestion des données cliniques ainsi que l'organisation et la réglementation des systèmes de santé dans les États membres concernés et, le cas échéant, dans les pays tiers.

6. Les inspecteurs sont en mesure d'évaluer le degré de risque au regard de la sécurité des participants à l'essai clinique ainsi que de l'intégrité des données.
7. Les inspecteurs ont connaissance des règles applicables en matière de confidentialité et de protection des données à caractère personnel.
8. Les États membres tiennent des dossiers concernant les qualifications, la formation et l'expérience de chaque inspecteur et les mettent à jour tout au long de l'exercice des fonctions de l'inspecteur.

Article 5

Conflit d'intérêts et impartialité

1. Les inspecteurs sont libres de toute autre influence qui pourrait nuire à leur impartialité ou à leur jugement.
2. Les inspecteurs ne se trouvent pas dans une situation de conflit d'intérêts. En particulier, ils sont indépendants de toutes les parties énumérées ci-après:
 - a) du promoteur;
 - b) des investigateurs participant à l'essai clinique;
 - c) des personnes finançant l'essai clinique;
 - d) et de toute autre partie participant à la conduite de l'essai clinique.
3. Chaque inspecteur fait chaque année une déclaration de ses intérêts financiers et des autres liens avec les parties potentiellement concernées par une inspection. Cette déclaration est prise en compte lorsqu'il s'agit d'assigner des inspecteurs à une inspection spécifique.

CHAPITRE III

PROCÉDURES D'INSPECTION

Article 6

Objet des inspections

Les inspecteurs s'assurent du respect des exigences énoncées dans le règlement (UE) n° 536/2014, y compris de la protection des droits, du bien-être des participants à l'essai clinique, de la qualité et de l'intégrité des données obtenues lors de l'essai clinique, ainsi que du respect des principes des bonnes pratiques cliniques, y compris au regard des aspects éthiques et de la législation nationale pertinente.

Article 7

Procédures devant être mises en place par les États membres

1. Les États membres mettent en place les procédures appropriées aux fins suivantes, à tout le moins:
 - a) désigner les experts qui accompagnent les inspecteurs en cas de besoin d'expertise supplémentaire au cours d'une inspection;
 - b) organiser des inspections hors de l'Union;
 - c) contrôler le respect des bonnes pratiques cliniques, y compris des modalités mises en œuvre pour examiner, d'une part, les procédures de gestion de l'étude et les conditions dans lesquelles l'essai clinique est planifié, exécuté, suivi et enregistré et, d'autre part, les mesures de suivi, telles que l'examen d'une analyse de la cause profonde d'un non-respect important et la vérification des mesures préventives et correctives prises par le promoteur.

Ces règles et procédures sont publiées par les États membres.

2. Les États membres définissent également les pouvoirs des experts désignés pour accompagner les inspecteurs.

*Article 8***Inspections inopinées**

Les inspections peuvent, le cas échéant, prendre un caractère inopiné.

*Article 9***Collaboration entre États membres**

1. Les États membres collaborent entre eux ainsi qu'avec la Commission et l'Agence européenne des médicaments en vue d'élaborer et d'améliorer les normes communément admises en matière d'inspection des bonnes pratiques cliniques. Cette collaboration peut être nouée par des inspections réalisées en commun, par l'adoption de méthodes et de procédures ainsi que par le partage d'expériences et la formation.
2. La Commission rend public tout guide sur les normes communément admises pour la conduite des inspections, élaboré en collaboration avec les États membres et l'Agence européenne des médicaments.
3. L'Agence européenne des médicaments traite et met à la disposition des États membres les informations relatives aux inspections envisagées, programmées ou effectuées, afin d'aider ces derniers à faire le meilleur usage possible des ressources en matière d'inspection lors de la planification de leurs inspections.
4. Les États membres peuvent adresser des demandes d'assistance à l'autorité nationale compétente d'un autre État membre en matière d'inspection.

*Article 10***Pouvoirs des inspecteurs**

1. Les inspections sont menées par des inspecteurs nommés par les États membres.

Pour assurer que les compétences nécessaires à chaque inspection sont disponibles, les États membres peuvent nommer des équipes d'inspecteurs et d'experts possédant les qualifications appropriées qui accompagnent les inspecteurs.
2. Les inspecteurs sont habilités à examiner les sites des essais cliniques, les documents, les installations, les enregistrements, y compris les informations personnelles des patients, les systèmes d'assurance qualité, les données et tout autre élément et entité qui, de l'avis de l'autorité compétente, ont trait à l'essai clinique.
3. Lors d'une inspection, les inspecteurs sont habilités à entrer dans les sites ou autres locaux pertinents et à accéder aux données, y compris aux informations personnelles des patients.
4. Les inspecteurs sont autorisés à effectuer des copies d'enregistrements ainsi que des copies papier et impressions d'enregistrements électroniques et à photographier les locaux et les équipements.
5. Les inspecteurs peuvent demander à tout représentant ou membre du personnel de l'entité inspectée et à toute partie participant à l'essai clinique de leur fournir des explications concernant l'objet et la finalité de l'inspection et consigner les réponses.
6. Les inspecteurs sont habilités à contacter directement les participants à l'essai, notamment s'il existe un soupçon raisonnable que ces derniers n'ont pas été dûment informés de leur participation audit essai clinique.
7. Les États membres fournissent aux inspecteurs des moyens d'identification appropriés.
8. Les États membres établissent un cadre juridique et administratif visant à garantir que les inspecteurs d'autres États membres ont, sur demande et le cas échéant, accès aux sites, à tous locaux d'une quelconque entité en lien avec l'essai clinique ainsi qu'aux données pertinentes.

*Article 11***Reconnaissance des conclusions de l'inspection**

Les inspecteurs mènent des inspections au nom de l'Union. Les résultats de ces inspections doivent être reconnus par l'ensemble des États membres.

En cas de divergences entre les États membres concernant la vérification du respect de la législation applicable, les États membres ou l'Agence européenne des médicaments, dans le cadre de ses compétences prévues dans le règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil ⁽¹⁾, en informent la Commission. La Commission, après consultation des États membres concernés et de l'Agence européenne des médicaments, peut demander une nouvelle inspection.

*Article 12***Ressources**

Les États membres nomment un nombre suffisant d'inspecteurs afin de garantir une vérification effective du respect des exigences applicables dans le cadre des essais cliniques, ainsi que la notification des résultats de l'inspection en temps utile.

*Article 13***Dossiers et rapports d'inspection**

Sans préjudice de l'obligation de transmission des rapports d'inspection par l'intermédiaire du portail de l'Union conformément à l'article 78, paragraphe 6, du règlement (UE) n° 536/2014, les États membres conservent pour une période d'au moins vingt-cinq ans les dossiers d'inspections nationales pertinents ainsi que ceux des inspections effectuées hors de leur territoire, y compris les informations relatives aux résultats de l'inspection concernant le respect des bonnes pratiques cliniques, ainsi que toute mesure entreprise par le promoteur ou l'État membre à la suite de l'inspection. Les rapports d'inspection transmis par l'intermédiaire du portail de l'Union ne doivent contenir aucune donnée à caractère personnel concernant les participants à l'essai clinique.

*Article 14***Confidentialité**

Les inspecteurs et experts nommés pour intégrer l'équipe d'inspection préservent la confidentialité des informations dont ils prennent connaissance dans le cadre de leurs inspections relatives aux bonnes pratiques cliniques.

CHAPITRE IV

DISPOSITIONS FINALES

*Article 15***Abrogation**

La directive 2005/28/CE est abrogée à partir de la date visée à l'article 17, second alinéa.

*Article 16***Dispositions transitoires**

La directive 2005/28/CE, à l'exception de ses chapitres 5 et 6, reste applicable aux essais cliniques régis par la directive 2001/20/CE conformément à l'article 98 du règlement (UE) n° 536/2014.

⁽¹⁾ Règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments (JO L 136 du 30.4.2004, p. 1).

*Article 17***Entrée en vigueur**

Le présent règlement entre en vigueur le vingtième jour suivant celui de sa publication au *Journal officiel de l'Union européenne*.

Il entre en application six mois après la publication au *Journal officiel de l'Union européenne* de l'avis visé à l'article 82, paragraphe 3, du règlement (UE) n° 536/2014.

Le présent règlement est obligatoire dans tous ses éléments et directement applicable dans tout État membre.

Fait à Bruxelles, le 24 mars 2017.

Par la Commission
Le président
Jean-Claude JUNCKER
