

PROVÁDĚCÍ NAŘÍZENÍ KOMISE (EU) 2017/556**ze dne 24. března 2017****o podrobných pravidlech pro provádění inspekčních postupů správné klinické praxe podle nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) č. 536/2014****(Text s významem pro EHP)**

EVROPSKÁ KOMISE,

s ohledem na Smlouvu o fungování Evropské unie,

s ohledem na nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) č. 536/2014 ze dne 16. dubna 2014 o klinických hodnoceních humánních léčivých přípravků a o zrušení směrnice 2001/20/ES ⁽¹⁾, a zejména na čl. 78 odst. 7 uvedeného nařízení,

vzhledem k těmto důvodům:

- (1) Nařízení (EU) č. 536/2014 stanoví právní rámec pro provádění klinických hodnocení humánních léčivých přípravků v Unii s cílem zajistit, aby práva, bezpečnost a kvalita života subjektů hodnocení a údaje získané z klinických hodnocení byly robustní a spolehlivé. Zejména mají zadavatel klinického hodnocení a zkoušející zajistit, aby bylo klinické hodnocení prováděno v souladu s příslušným protokolem a zásadami správné klinické praxe. Soulad s platnými právními požadavky, protokolem a zásadami správné klinické praxe, včetně standardů týkajících se integrity údajů a etického provádění klinického hodnocení, má být ověřován inspekcemi, za jejichž provádění odpovídá členský stát, ve kterém inspekce probíhá.
- (2) Inspekce v souvislosti s klinickými hodnoceními se mohou týkat správné výrobní praxe, pokud jde o výrobu hodnoceného léčivého přípravku, nebo správné klinické praxe, pokud jde o provádění klinických hodnocení. Článek 63 nařízení (EU) č. 536/2014 zmocňuje Komisi přijímat akty v přenesené pravomoci, v nichž stanoví podrobná pravidla pro provádění inspekci správné výrobní praxe, pokud jde o hodnocené léčivé přípravky. Proto by toto nařízení mělo stanovit podrobná pravidla pro inspekční postupy správné klinické praxe a požadavky týkající se odborné přípravy a kvalifikace inspektorů správné klinické praxe.
- (3) Členské státy mohou provádět inspekce klinických hodnocení, které se uskutečnily ve třetích zemích, buď protože se klinické hodnocení týká klinického hodnocení povoleného v Unii, nebo protože na údaje klinického hodnocení odkazuje žádost o povolení klinického hodnocení v Unii. Uvedené inspekce by měly umožnit ověření, zda tyto klinické zkoušky byly provedeny v souladu s normami rovnocennými normám Unie. Inspekce klinických hodnocení ve třetích zemích mohou být rovněž prováděny s cílem ověřit, zda klinická hodnocení, na jejichž výsledky odkazují žádosti o registraci v Unii, splňují etické požadavky stanovené nařízením (EU) č. 536/2014. Proto by se prováděcí pravidla pro inspekční postupy měla vztahovat také na inspekce prováděné mimo Unii v souladu s nařízením (EU) č. 536/2014.
- (4) Mezinárodní konference o harmonizaci (dále jen „ICH“) dosáhla v roce 1995 shody, pokud jde o stanovení harmonizovaného přístupu ke správné klinické praxi. Podle článku 47 nařízení (EU) č. 536/2014 by měl zadavatel při vypracovávání protokolu a provádění klinického hodnocení řádně zohlednit pokyny ICH. V rozsahu, v němž jsou uvedené pokyny v souladu s příslušnými právními předpisy Unie a pokyny EU, by inspektoři měli uvádět odkazy na pokyny ICH s přihlédnutím k vlastnostem jednotlivých hodnocení.
- (5) Členské státy by měly mít povinnost vytvořit systémy kvality, aby bylo zajištěno, že jsou inspekční postupy dodržovány a důsledně sledovány. Dobře fungující systém kvality by měl zahrnovat organizační strukturu, jasné procesy a postupy, včetně standardních provozních postupů, jimiž se mají inspektoři řídit při plnění svých úkolů, jasné a podrobně vymezené povinnosti a odpovědnost inspektorů a požadavky na průběžnou odbornou přípravu, jakož i přiměřené zdroje a mechanismy, jejichž účelem je odstranit nesoulad.

⁽¹⁾ Úř. věst. L 158, 27.5.2014, s. 1.

- (6) Je nezbytné umožnit, aby inspektoři zajišťovali praktickou účinnost ustanovení o správné klinické praxi. Tento cíl by měl být zohledněn v minimálních požadavcích na kvalifikaci inspektorů, zejména pokud jde o jejich vzdělání a odbornou přípravu. Ze stejných důvodů by měla být stanovena podrobná pravidla pro inspekční postupy.
- (7) Aby byla zajištěna účinnost inspekcí, inspektorům by měla být uděleny nezbytné pravomoci přístupu do prostorů a k údajům. To se týká zejména všech laboratoří používaných pro analýzu při klinickém hodnocení, všech zařízení smluvní výzkumné organizace nebo prostorů zadavatele. Členské státy by rovněž měly být zmocněny ke kontaktování subjektů hodnocení v odůvodněných případech.
- (8) K zajištění souladu s pravidly pro inspekce správné klinické praxe a v souladu s článkem 77 nařízení (EU) č. 536/2014 by členské státy měly v případě nutnosti přijmout nápravná opatření. Je-li při inspekci zjištěn závažný nesoulad nebo porušení nebo neuznávají-li zadavatelé vyšetřovací pravomoci inspektorů, měly by členské státy uplatnit sankce.
- (9) Aby byla zajištěna ochrana důvěrných informací, zejména osobních údajů subjektů klinického hodnocení týkajících se zdraví, jakož i důvěrných obchodních informací, měli by být inspektoři a odborníci podílející se na inspekcích vázáni nejvyššími standardy důvěrnosti a použitelnými požadavky právních předpisů Unie, vnitrostátních právních předpisů a mezinárodních dohod. Inspektoři a odborníci podílející se na inspekcích by měli při zpracovávání osobních údajů splňovat požadavky směrnice Evropského parlamentu a Rady 95/46/ES ⁽¹⁾.
- (10) Směrnice Komise 2005/28/ES ⁽²⁾ by měla být zrušena, aby bylo zajištěno, že na provádění inspekce správné klinické praxe, včetně klinických hodnocení, která se řídí směrnicí Evropského parlamentu a Rady 2001/20/ES ⁽³⁾, se vztahuje pouze jeden soubor pravidel. Avšak aby byl zajištěn soulad s článkem 98 nařízení (EU) č. 536/2014, kterým se zavádí přechodné období, během něhož je zachována použitelnost směrnice 2001/20/ES, pokud jde o určité žádosti o povolení klinického hodnocení, směrnice 2005/28/ES – s výjimkou jejích kapitol 5 a 6 týkajících se inspekčních postupů správné klinické praxe a inspektorů – by měla zůstat v platnosti během uvedeného přechodného období pro všechna klinická hodnocení povolená na základě směrnice 2001/20/ES.
- (11) Toto nařízení by mělo být použitelné od stejného dne jako nařízení (EU) č. 536/2014.
- (12) Opatření stanovená tímto nařízením jsou v souladu se stanoviskem Stálého výboru pro humánní léčivé přípravky,

PŘIJALA TOTO NAŘÍZENÍ:

KAPITOLA I

OBECNÁ USTANOVENÍ

Článek 1

Oblast působnosti

Toto nařízení se vztahuje na inspekce:

- a) těmito hodnoceními, avšak nacházejících se mimo Unii;

⁽¹⁾ Směrnice Evropského parlamentu a Rady 95/46/ES ze dne 24. října 1995 o ochraně fyzických osob v souvislosti se zpracováním osobních údajů a o volném pohybu těchto údajů (Úř. věst. L 281, 23.11.1995, s. 31).

⁽²⁾ Směrnice Komise 2005/28/ES ze dne 8. dubna 2005, kterou se stanoví zásady a podrobné pokyny pro správnou klinickou praxi týkající se hodnocených humánních léčivých přípravků a také požadavky na povolení výroby či dovozu takových přípravků (Úř. věst. L 91, 9.4.2005, s. 13).

⁽³⁾ Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/20/ES ze dne 4. dubna 2001 o sblížení právních a správních předpisů členských států týkajících se uplatňování správné klinické praxe při provádění klinických hodnocení humánních léčivých přípravků (Úř. věst. L 121, 1.5.2001, s. 34).

- b) klinických hodnocení uvedených v žádostech o povolení klinického hodnocení podle čl. 25 odst. 5 nařízení (EU) č. 536/2014;
- c) klinických hodnocení prováděných ve třetích zemích a uvedených v žádostech o registraci v Unii.

Článek 2

Časový rámec inspekcí

Kontroly se mohou uskutečnit v kterékoli z těchto situací:

- a) před klinickým hodnocením, během něho anebo po jeho dokončení;
- b) jako součást ověření aplikovaného výzkumu pro povolení k registraci;
- c) jako následný postup po udělení registrace.

Článek 3

Systém kvality

1. Každý členský stát vytvoří řádně koncipovaný systém kvality, který zajistí, že inspekční postupy jsou dodržovány a důsledně sledovány.

Tyto systémy kvality udržují členské státy v aktualizované podobě.

2. Každý inspektor musí mít přístup k standardním provozním postupům, podrobnému soupisu svých povinností, odpovědnosti a požadavků na odbornou přípravu.

KAPITOLA II

INSPEKTOŘI

Článek 4

Kvalifikace, odborná příprava a zkušenosti

1. Inspektoři musí mít úplné vysokoškolské vzdělání nebo mít rovnocenné zkušenosti v medicíně, lékárenství, farmakologii, toxikologii nebo jiných oblastech relevantních pro zásady správné klinické praxe.
2. Inspektoři musí projít odpovídající odbornou přípravou, včetně účasti na inspekcích. Jejich potřeby v oblasti odborné přípravy nezbytné pro udržení nebo zlepšení dovedností musí pravidelně posuzovat osoba jmenovaná pro tento úkol.
3. Inspektoři musí být znalí zásad a postupů, které se vztahují na vývoj léčivých přípravků a klinický výzkum, a musí mít znalosti platných právních předpisů Unie a daného státu o provádění klinických hodnocení a udělování registrace.
4. Inspektoři musí být schopni vydávat odborná vyjádření k souladu s platnými právními předpisy a pokyny Unie a daného státu. Musí být schopni posuzovat integritu údajů, jakož i aspekty související s etickým prováděním klinických hodnocení.
5. Inspektoři musí být obeznámeni s postupy a technickými metodami zaznamenávání klinických údajů a s organizací a úpravou systémů zdravotní péče v příslušných členských státech a případně ve třetích zemích.

6. Inspektoři musí být schopni posuzovat stupeň rizika, pokud jde o bezpečnost subjektů zařazených do klinického hodnocení, jakož i integritu údajů.
7. Inspektoři musí být informováni o platných pravidlech, pokud jde o důvěrnost a ochranu osobních údajů.
8. Členské státy vedou záznamy o kvalifikaci, odborné přípravě a zkušenostech každého inspektora a tyto záznamy udržují v aktualizované podobě, dokud je inspektor v aktivní službě.

Článek 5

Střet zájmů a nestrannost

1. Inspektoři nesmí být vystaveni žádnému vlivu, který by mohl zpochybnit jejich nestrannost nebo jejich vyjádření.
2. Inspektoři nesmí být ve střetu zájmů. Zejména musí být nezávislí na všech těchto subjektech:
 - a) zadavateli;
 - b) vyšetřovateli účastnících se klinického hodnocení;
 - c) osobách financujících klinické hodnocení;
 - d) jakémkoli jiném subjektu podílejícím se na provádění klinického hodnocení.
3. Každý inspektor musí každoročně předkládat prohlášení o svých finančních zájmech a jiných vazbách na subjekty, ve kterých může být inspekce prováděna. K tomuto prohlášení se přihlíží při přidělování na konkrétní inspekci.

KAPITOLA III

INSPEKČNÍ POSTUPY

Článek 6

Předmět inspekci

Inspektoři ověří soulad s požadavky nařízení (EU) č. 536/2014, včetně ochrany práv a kvality života subjektů klinických hodnocení, kvality a integrity údajů získaných v klinickém hodnocení, souladu se zásadami správné klinické praxe, včetně etických aspektů a příslušných vnitrostátních právních předpisů.

Článek 7

Postupy, které stanoví členské státy

1. Členské státy stanoví příslušné postupy přinejmenším pro:
 - a) jmenování odborníků, kteří by doprovázeli inspektory v případě, že pro inspekci jsou potřebné další odborné znalosti;
 - b) organizaci inspekci mimo Unii;
 - c) prověřování souladu se správnou klinickou praxí, včetně metod k posuzování studijních řídicích postupů a podmínek, za kterých jsou klinická hodnocení plánována, prováděna, sledována a zaznamenávána, i následných opatření, jako jsou přezkum analýzy hlavních příčin významného nesouladu a ověřování nápravných a preventivních opatření prováděných zadavatelem.

Členské státy zpřístupní tyto postupy a pravidla veřejnosti.

2. Členské státy rovněž vymezí pravomoci odborníků jmenovaných k doprovázení inspektorů.

Článek 8

Neohlášené inspekce

Inspekce mohou být v případě nutnosti prováděny, aniž byly ohlášeny.

Článek 9

Spolupráce mezi členskými státy

1. Členské státy spolupracují mezi sebou, s Komisí a s Evropskou agenturou pro léčivé přípravky s cílem vypracovávat a zlepšovat obecně uznávané normy inspekční správné klinické praxe. Tato spolupráce může mít podobu společných inspekcí, dohodnutých procesů a postupů a sdílení zkušeností a odborné přípravy.
2. Komise zveřejní všechny pokyny týkající se obecně uznávaných norem pro provádění inspekcí, které byly vypracovány ve spolupráci s členskými státy a Evropskou agenturou pro léčivé přípravky.
3. Evropská agentura pro léčivé přípravky musí zpracovávat a zpřístupňovat členským státům informace o inspekcích, které jsou zamýšleny, plánovány nebo prováděny, s cílem pomoci členským státům zajistit co nejúčinnější využívání inspekčních zdrojů při plánování svých inspekcí.
4. Členské státy mohou ve věci inspekce požádat o pomoc příslušného orgánu jiného členského státu.

Článek 10

Pravomoci inspektorů

1. Inspekce provádějí inspektori jmenovaní členskými státy.

V zájmu zajištění dostupnosti nezbytných dovedností pro každou inspekci mohou členské státy jmenovat týmy inspektorů a jmenovat odborníky s odpovídající kvalifikací k doprovázení inspektorů.

2. Inspektori jsou oprávněni provádět inspekce v místech klinického hodnocení, dokumentů, zařízení, záznamů, včetně záznamů jednotlivých pacientů, opatření k zajištění kvality, údajů a jakýchkoli dalších zdrojů a subjektů, které podle příslušného orgánu souvisejí s klinickým hodnocením.
3. Při provádění inspekce jsou inspektori oprávněni vstupovat do míst klinického hodnocení, dalších souvisejících prostorů a mít přístup k údajům, včetně záznamů jednotlivých pacientů.
4. Inspektori jsou oprávněni pořizovat kopie záznamů a tištěné dokumenty, výtisky elektronických záznamů a fotografovat prostory a vybavení.
5. Inspektori jsou oprávněni žádat kteréhokoli zástupce nebo zaměstnance kontrolovaného subjektu a kteroukoli stranu účastnící se klinického hodnocení o vysvětlení týkající se předmětu a účelu inspekce a zaznamenávat odpověď.
6. Inspektori jsou zmocněni kontaktovat subjekty klinického hodnocení přímo, zejména v případě důvodného podezření, že nebyly dostatečně informovány o své účasti v klinickém hodnocení.
7. Členské státy vybaví inspektory vhodnými identifikačními prostředky.
8. Členské státy vytvoří právní a správní rámec, který zajistí, aby inspektori z ostatních členských států měli, na vyžádání a tam, kde je to vhodné, přístup k místům, jakýmkoli prostorám jakéhokoli subjektu souvisejícího s klinickým hodnocením, jakož i k jakýmkoli souvisejícím údajům.

Článek 11

Uznávání závěrů inspekcí

Inspektoři provádějí inspekce jménem Unie. Výsledky těchto inspekcí musí být uznány všemi členskými státy.

V případě neshod mezi členskými státy, pokud jde o prověřování souladu s platnými právními předpisy, členské státy nebo Evropská agentura pro léčivé přípravky v rámci jejich pravomocí podle nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 726/2004 ⁽¹⁾ o tom informují Komisi. Komise po konzultacích s dotýcnými členskými státy a Evropskou agenturou pro léčivé přípravky může požádat o novou inspekci.

Článek 12

Zdroje

Členské státy jmenují odpovídající počet inspektorů tak, aby bylo zajištěno účinné prověřování souladu klinických hodnocení s platnými požadavky, jakož i včasné předkládání zpráv o zjištěních inspekci.

Článek 13

Inspekční zprávy a záznamy

Aniž je dotčena povinnost podávat inspekční zprávy prostřednictvím portálu EU podle čl. 78 odst. 6 nařízení (EU) č. 536/2014, musí členské státy po dobu alespoň 25 let uchovávat příslušné záznamy vnitrostátních inspekci, jakož i inspekci provedených mimo jejich území, včetně informací o výsledku inspekce týkající se statusu souladu se správnou klinickou praxí, jakož i o veškerých opatřeních přijatých zadavatelem nebo členským státem v návaznosti na inspekci. Inspekční zprávy předložené prostřednictvím portálu EU nesmí obsahovat osobní údaje subjektů klinického hodnocení.

Článek 14

Důvěrnost

Inspektoři a odborníci jmenovaní do inspekčního týmu musí zachovávat důvěrnost informací, k nimž získají přístup v důsledku inspekci správné klinické praxe.

KAPITOLA IV

ZÁVĚREČNÁ USTANOVENÍ

Článek 15

Zrušení

Směrnice 2005/28/ES se zrušuje ode dne uvedeného v čl. 17 druhém pododstavci.

Článek 16

Přechodná ustanovení

Směrnice 2005/28/ES, s výjimkou jejích kapitol 5 a 6, se i nadále použije pro klinická hodnocení, která se řídí směrnicí 2001/20/ES podle článku 98 nařízení (EU) č. 536/2014.

⁽¹⁾ Nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 726/2004 ze dne 31. března 2004, kterým se stanoví postupy Společenství pro registraci humánních a veterinárních léčivých přípravků a dozor nad nimi a kterým se zřizuje Evropská agentura pro léčivé přípravky (Úř. věst. L 136, 30.4.2004, s. 1).

*Článek 17***Vstup v platnost**

Toto nařízení vstupuje v platnost dvacátým dnem po vyhlášení v *Úředním věstníku Evropské unie*.

Použije se ode dne, který následuje šest měsíců po zveřejnění oznámení podle čl. 82 odst. 3 nařízení (EU) č. 536/2014 v *Úředním věstníku Evropské unie*.

Toto nařízení je závazné v celém rozsahu a přímo použitelné ve všech členských státech.

V Bruselu dne 24. března 2017.

Za Komisi
předseda
Jean-Claude JUNCKER
