

NAŘÍZENÍ KOMISE V PŘENESENÉ PRÁVOMOCI (EU) 2017/1569**ze dne 23. května 2017,****kterým se doplňuje nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) č. 536/2014 stanovením zásad a pokynů pro správnou výrobní praxi pro hodnocené humánní léčivé přípravky a pravidel provádění inspekcí****(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. 63 odst. 1 uvedeného nařízení,

vzhledem k těmto důvodům:

- (1) Správná výrobní praxe pro hodnocené humánní léčivé přípravky zajišťuje soulad mezi šaržemi téhož hodnoceného léčivého přípravku použitého ve stejných či různých klinických hodnoceních a také to, že změny během vývoje hodnoceného léčivého přípravku byly náležitě dokumentovány a odůvodněny. Výroba hodnocených léčivých přípravků představuje další výzvy v porovnání s výrobou registrovaných léčivých přípravků, protože nejsou pevně stanoveny postupy, existují různé plány klinických hodnocení, a v důsledku toho také návrhy obalů. Tyto výzvy vyplývají z potřeby (často) náhodného výběru a zastření identity hodnoceného léčivého přípravku pro účely klinického hodnocení (zaslepení). Během hodnocení nemusí být zcela známá toxicita, účinnost a senzibilizační potenciál hodnocených humánních léčivých přípravků, a potřeba minimalizovat veškerá rizika křížové kontaminace je tudíž ještě významnější než u registrovaných léčivých přípravků. Vzhledem k této složitosti by výrobní činnosti měly být předmětem vysoce účinného farmaceutického systému jakosti.
- (2) Správná výrobní praxe, pokud jde o humánní léčivé přípravky, které byly registrovány pro uvádění na trh, i o hodnocené léčivé přípravky, je založena na stejných zásadách. Hodnocené léčivé přípravky i přípravky registrované pro uvádění na trh se často vyrábí ve stejných výrobních místech. Z toho důvodu by zásady a pokyny pro správnou výrobní praxi pro hodnocené humánní léčivé přípravky měly být co nejvíce sladěny s těmi, které se vztahují na humánní léčivé přípravky.
- (3) V souladu s čl. 61 odst. 5 nařízení (EU) č. 536/2014 pro některé procesy není třeba povolení podle čl. 61 odst. 1 uvedeného nařízení. V souladu s čl. 63 odst. 2 nařízení (EU) č. 536/2014 se na tyto procesy nevztahuje správná výrobní praxe pro hodnocené léčivé přípravky.
- (4) Aby byl výrobce schopen dodržovat správnou výrobní praxi pro hodnocené léčivé přípravky, je nezbytná spolupráce mezi ním a zadavatelem. Stejně tak musí zadavatel spolupracovat s výrobcem, aby dodržel požadavky nařízení (EU) č. 536/2014. Pokud jsou výrobce a zadavatel různými právními subjekty, měly by být povinnosti, které k sobě vzájemně mají, stanoveny v technické dohodě mezi nimi. Taková dohoda by měla zajistit sdílení inspekčních zpráv a výměnu informací o otázkách jakosti.
- (5) Hodnocené léčivé přípravky dovážené do Unie by měly být vyrobeny s použitím standardů jakosti, které jsou přinejmenším rovnocenné standardům v Unii. Z tohoto důvodu by mělo být dovoleno dovážet do Unie pouze přípravky od výrobce ve třetí zemi, který má oprávnění nebo povolení k výrobě v souladu s právními předpisy země, v níž má sídlo.
- (6) Všichni výrobci by měli provozovat účinný systém zabezpečování jakosti svých výrobních či dovozních činností. Aby byl takový systém účinný, musí být zaveden farmaceutický systém jakosti. Zásadní součástí systému

⁽¹⁾ Úř. věst. L 158, 27.5.2014, s. 1.

zabezpečování jakosti představuje kvalitní dokumentace. Systém výrobce pro dokumentaci umožní sledování historie výroby každé šarže a veškerých změn zavedených během vývoje hodnoceného léčivého přípravku.

- (7) Zásady a pokyny pro správnou výrobní praxi pro hodnocené léčivé přípravky by měly být stanoveny, pokud jde o řízení jakosti, pracovníky, prostory, zařízení, dokumentaci, výrobu, kontrolu jakosti, externě zajišťované činnosti, reklamace a stažení přípravku z oběhu a vnitřní inspekce.
- (8) Je vhodné požadovat složku specifikací přípravku, která shrnuje a obsahuje všechny základní referenční dokumenty, s cílem zajistit, aby byly hodnocené léčivé přípravky vyráběny v souladu se správnou výrobní praxí pro hodnocené léčivé přípravky a s povolením k provádění klinických hodnocení.
- (9) Vzhledem ke zvláštním charakteristikám hodnocených léčivých přípravků pro moderní terapii by ustanovení o správné výrobní praxi pro tyto přípravky měla být upravena v souladu s přístupem založeným na hodnocení rizik. Pokud jde o léčivé přípravky pro moderní terapii, které jsou uváděny na trh v Unii, stanoví takovou úpravu článek 5 nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1394/2007 ⁽¹⁾. Pokyny Komise uvedené v článku 5 nařízení (ES) č. 1394/2007 by měly také stanovit požadavky na správnou výrobní praxi pro hodnocené léčivé přípravky pro moderní terapii.
- (10) Aby byla zajištěna shoda se zásadami a pokyny pro správnou výrobní praxi pro hodnocené léčivé přípravky, je nezbytné vypracovat ustanovení týkající se inspekci prováděných příslušnými orgány členských států. Členské státy by neměly mít povinnost provádět rutinně inspekce u výrobců hodnocených léčivých přípravků ve třetích zemích. Potřeba takovýchto inspekci by měla být stanovena v souladu s přístupem založeným na hodnocení rizik, ovšem výrobci ve třetích zemích by měli být kontrolováni přinejmenším v případě, kdy existuje podezření, že hodnocené léčivé přípravky nejsou vyráběny s použitím standardů jakosti, které jsou přinejmenším rovnocenné standardům platným v Unii.
- (11) Inspektoři by měli zohledňovat pokyny Komise pro správnou výrobní praxi pro hodnocené humánní léčivé přípravky. V zájmu dosažení a udržení vzájemného uznávání výsledků inspekci v Unii a v zájmu usnadnění spolupráce členských států by měly být vyvinuty obecně uznávané standardy pro provádění inspekci správné výrobní praxe pro hodnocené léčivé přípravky ve formě postupů. Pokyny Komise a tyto postupy by měly být udržovány a pravidelně aktualizovány v závislosti na technickém a vědeckém pokroku.
- (12) Během inspekci na místě by inspektoři měli ověřit, zda výrobní místo dodržuje správnou výrobní praxi jak u hodnocených léčivých přípravků, tak u léčivých přípravků registrovaných pro uvádění na trh. Z tohoto důvodu a v zájmu zajištění účinného dozoru by postupy a pravomoci při provádění inspekci s cílem ověřit, že je dodržována správná výrobní praxe pro hodnocené humánní léčivé přípravky, měly být uvedeny co nejvíce v soulad s postupy a pravomocemi v případě humánních léčivých přípravků.
- (13) K tomu, aby byly inspekce účinné, by měli inspektoři mít náležité oprávnění.
- (14) Členské státy by měly mít možnost přijmout opatření v případě nesouladu se správnou výrobní praxí pro hodnocené humánní léčivé přípravky.
- (15) Příslušné orgány by měly mít povinnost vytvořit systémy jakosti, aby bylo zajištěno, že jsou inspekční postupy dodržovány a důsledně sledovány. Dobře fungující systém jakosti by měl zahrnovat organizační strukturu, jasné procesy a postupy, včetně standardních operačních postupů, jimiž se mají inspektoři řídit při plnění svých úkolů, jasné a podrobné vymezené povinnosti a odpovědnosti inspektorů a požadavky na průběžné školení, jakož i přiměřené zdroje a mechanismy, jejichž účelem je odstranit nesoulad.
- (16) Toto nařízení by se mělo použít od téhož dne jako směrnice Komise (EU) 2017/1572 ⁽²⁾,

⁽¹⁾ Nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1394/2007 ze dne 13. listopadu 2007 o léčivých přípravcích pro moderní terapii a o změně směrnice 2001/83/ES a nařízení (ES) č. 726/2004 (Úř. věst. L 324, 10.12.2007, s. 121).

⁽²⁾ Směrnice Komise (EU) 2017/1572 ze dne 15. září 2017, kterou se doplňuje směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES, pokud jde o zásady a pokyny pro správnou výrobní praxi pro humánní léčivé přípravky (viz strana 44 v tomto čísle Úředního věstníku).

PŘIJALA TOTO NAŘÍZENÍ:

KAPITOLA I

OBEČNÁ USTANOVENÍ

Článek 1

Předmět

Toto nařízení stanoví zásady a pokyny pro správnou výrobní praxi pro hodnocené humánní léčivé přípravky, jejichž výroba nebo dovoz vyžaduje povolení uvedené v čl. 61 odst. 1 nařízení (EU) č. 536/2014, a stanoví pravidla provádění inspekci u výrobců, pokud jde o soulad se správnou výrobní praxí v souladu s čl. 63 odst. 4 uvedeného nařízení.

Článek 2

Definice

Pro účely tohoto nařízení se rozumí:

- (1) „výrobce“ jakákoli osoba vykonávající činnosti, pro které je vyžadováno povolení v souladu s čl. 61 odst. 1 nařízení (EU) č. 536/2014;
- (2) „výrobce ve třetí zemi“ jakákoli osoba usazená ve třetí zemi, která je v této třetí zemi zapojena do výrobních činností;
- (3) „složkou specifikací přípravku“ referenční soubor obsahující nebo odkazující na soubory obsahující veškeré informace, které jsou nezbytné k vypracování podrobných písemných pokynů ke zpracování, balení, kontrole jakosti, zkoušení a propouštění šarží hodnoceného léčivého přípravku a k certifikaci šarží;
- (4) „validaci“ prokazování toho, že jakýkoli postup, proces, zařízení, materiál, činnost nebo systém skutečně vedou k očekávaným výsledkům, a to v souladu se zásadami správné výrobní praxe.

KAPITOLA II

SPRÁVNÁ VÝROBNÍ PRAXE

Článek 3

Shoda se správnou výrobní praxí

1. Výrobce zajistí, aby výrobní činnosti byly prováděny v souladu se správnou výrobní praxí pro hodnocené léčivé přípravky uvedené v tomto nařízení a na základě povolení uvedeného v čl. 61 odst. 1 nařízení (EU) č. 536/2014.
2. Při dovozu hodnocených léčivých přípravků držitel povolení uvedeného v čl. 61 odst. 1 nařízení (EU) č. 536/2014 zajistí, aby byly přípravky vyrobeny za použití standardů jakosti, které jsou přinejmenším rovnocenné standardům stanoveným tímto nařízením a nařízením (EU) č. 536/2014, a že výrobce ve třetí zemi má povolení nebo oprávnění v souladu s právními předpisy této země k výrobě daných hodnocených léčivých přípravků v této třetí zemi.

Článek 4

Soulad s povolením k provádění klinických hodnocení

1. Výrobce zajistí, aby byly všechny činnosti při výrobě hodnocených léčivých přípravků prováděny v souladu s dokumenty a informacemi předloženými zadavatelem podle článku 25 nařízení (EU) č. 536/2014 a tak, jak je povoleno v souladu s postupem stanoveným v kapitole II nebo, pokud byly dokumenty a informace následně změněny, v kapitole III výše uvedeného nařízení (EU) č. 536/2014.
2. Výrobce pravidelně přezkoumává své výrobní postupy s ohledem na vědecký a technický pokrok a zkušenosti získané zadavatelem během vývoje hodnoceného léčivého přípravku.

Výrobce informuje zadavatele o přezkoumání výrobních metod.

Je-li po přezkoumání třeba změnit povolení k provádění klinického hodnocení, musí být žádost o změnu předložena v souladu s článkem 16 nařízení (EU) č. 536/2014, pokud je změna klinického hodnocení významnou změnou, nebo se změna provede v souladu s čl. 81 odst. 9 uvedeného nařízení, pokud změna klinického hodnocení významnou změnou není.

Článek 5

Farmaceutický systém jakosti

1. Výrobce musí vytvořit, zavést a udržovat účinná organizační opatření, aby bylo zajištěno, že hodnocené léčivé přípravky mají jakost požadovanou pro jejich zamýšlené použití. Tato opatření zahrnují zavedení správné výrobní praxe a kontroly jakosti.
2. Zavádění farmaceutického systému jakosti se zúčastní vyšší vedení a pracovníci z různých útvarů.

Článek 6

Pracovníci

1. V každém místě výroby musí mít výrobce k dispozici dostatečný počet způsobilých a přiměřeně kvalifikovaných pracovníků, aby bylo zajištěno, že hodnocené léčivé přípravky mají jakost požadovanou pro jejich zamýšlené použití.
2. Povinnosti vedoucích a odpovědných pracovníků, včetně kvalifikovaných osob, odpovídajících za zavedení a provádění správné výrobní praxe, musí být definovány v jejich popisech práce. Jejich hierarchické vztahy jsou definovány v organizačním schématu. Organizační schéma a popisy práce jsou schvalovány v souladu s vnitřními postupy výrobce.
3. Pracovníkům uvedeným v odstavci 2 je dána dostatečná pravomoc, aby mohli řádně plnit své povinnosti.
4. Pracovníkům se poskytuje počáteční a průběžné školení týkající se především těchto oblastí:
 - a) teorie a uplatňování koncepce farmaceutické jakosti;
 - b) správné výrobní praxe.

Výrobce ověřuje účinnost školení.

5. Výrobce stanoví hygienické programy, které zahrnují postupy týkající se zdraví, hygienické praxe a oděvu pracovníků. Tyto programy musí být přizpůsobeny výrobním činnostem, jež mají být prováděny. Výrobce zajistí, že se budou tyto programy dodržovat.

Článek 7

Prostory a zařízení

1. Výrobce zajistí, aby byly prostory a výrobní zařízení umístěny, navrženy, konstruovány, přizpůsobeny a udržovány tak, aby vyhovovaly zamýšleným činnostem.
2. Výrobce zajistí, aby prostory a výrobní zařízení byly rozvrženy, konstruovány a provozovány tak, aby se minimalizovalo riziko chyb a umožnilo jejich účinné čištění a údržba, a zamezilo se tak kontaminaci, křížové kontaminaci a jakémukoli dalšímu nepříznivému vlivu na jakost hodnoceného léčivého přípravku.
3. Výrobce zajistí, aby tyto prostory a zařízení určené k použití pro výrobní činnosti, které jsou kritické pro jakost hodnocených léčivých přípravků, podléhaly náležité kvalifikaci a validaci.

Článek 8

Dokumentace

1. Výrobce vytvoří a vede systém dokumentace, kde zaznamenává následující skutečnosti, přičemž ve vhodné míře přihlíží k prováděným činnostem:
 - a) specifikace;
 - b) výrobní předpisy;
 - c) instrukce ke zpracování a balení;

- d) postupy a protokoly, včetně postupů pro obecné výrobní činnosti a podmínky;
- e) záznamy zahrnující zejména různé prováděné výrobní činnosti a záznamy o šaržích;
- f) technické dohody;
- g) analytické certifikáty.

Dokumenty specifické pro každý hodnocený léčivý přípravek musí být v souladu s příslušnou složkou specifikací přípravku.

2. Systém dokumentace musí zajistit kvalitu a integritu dat. Dokumenty musí být jasné, bez chyb a musí být pravidelně aktualizovány.
3. Výrobce uchovává složku specifikací přípravku a dokumentaci šarže alespoň pět let po dokončení nebo zastavení posledního klinického hodnocení, ve kterém byla šarže použita.
4. Při uchovávání dokumentace s využitím elektronických, fotografických nebo jiných systémů zpracování dat výrobce nejprve systémy validuje, aby zajistil, že data budou vhodně uchována po dobu stanovenou v odstavci 3. Data uchovávaná uvedenými systémy musí být snadno k dispozici v čitelné formě.
5. Elektronicky uchovávaná data musí být chráněna proti neoprávněnému přístupu, ztrátě nebo poškození dat pomocí technik, jako je kopírování, zálohování nebo přenos do jiného systému uchovávání. Musí být vedeny auditní stopy, tedy záznamy o všech relevantních změnách a výmazech těchto dat.
6. Dokumentace se na vyžádání poskytne příslušnému orgánu.

Článek 9

Výroba

1. Výrobce provádí výrobní činnosti v souladu s předem stanovenými pokyny a postupy.

Výrobce zajistí, aby byly k dispozici odpovídající a dostatečné zdroje pro průběžné výrobní kontroly a aby všechny odchylky v procesu a vady přípravku byly dokumentovány a důkladně prozkoumány.

2. Výrobce přijme příslušná technická nebo organizační opatření, aby se zamezilo křížové kontaminaci a neúmyslnému pomíchání látek. Zvláštní pozornost musí být věnována nakládání s hodnocenými léčivými přípravky během každého zaslepování a po jeho dokončení.
3. Výrobní proces musí být ve vhodné míře validován v celém rozsahu, přičemž se přihlédne ke stadiu vývoje přípravku.

Výrobce musí určit kroky výrobního procesu, kterými zajistí bezpečnost subjektu hodnocení, jako je např. sterilizace, a spolehlivost a robustnost klinických údajů získaných v klinickém hodnocení. Tyto kritické fáze procesu musí být validovány a pravidelně revalidovány.

Všechny kroky návrhu a vývoje výrobního procesu musí být plně dokumentovány.

Článek 10

Kontrola jakosti

1. Výrobce vytvoří a udržuje systém kontroly jakosti, který je v pravomoci osoby, jež má potřebnou kvalifikaci a je nezávislá na výrobě.

Tato osoba má přístup k jedné nebo více laboratořím kontroly jakosti přiměřeně obsazeným pracovníky a vybaveným zařízeními pro provádění přezkoušení a zkoušek výchozích surovin, obalových materiálů a zkoušek meziproduktů a konečných hodnocených léčivých přípravků.

2. Výrobce zajistí, aby laboratoře pro kontrolu jakosti byly v souladu s informacemi uvedenými v dokumentaci k žádosti uvedené v čl. 25 odst. 1 nařízení (EU) č. 536/2014 schválené členskými státy.
3. Pokud se hodnocené léčivé přípravky dovážejí ze třetích zemí, analytická kontrola v Unii není povinná.

4. Během závěrečné kontroly konečného hodnoceného léčivého přípravku, a před jeho propuštěním výrobcem, musí výrobce vzít v úvahu:
- výsledky analýz;
 - výrobní podmínky;
 - výsledky průběžných výrobních kontrol;
 - přezkoumání výrobních dokumentů;
 - shodu přípravku s jeho specifikacemi;
 - shodu přípravku s povolením k provádění klinických hodnocení;
 - přezkoumání konečného dokončeného balení.

Článek 11

Uchovávání vzorků použitých pro kontrolu jakosti

1. Výrobce uchovává dostatek vzorků každé šarže nerozplněného přípravku a klíčové složky obalu použité pro každou šarži konečného hodnoceného léčivého přípravku a každé šarže konečného hodnoceného léčivého přípravku alespoň dva roky po dokončení nebo zastavení posledního klinického hodnocení, ve kterém byla šarže použita.

Vzorky výchozích surovin, kromě rozpouštědel, plynů nebo vody, které se používají při výrobním procesu, musí výrobce uchovat alespoň dva roky po propuštění hodnoceného léčivého přípravku. Tato doba však může být zkrácena, je-li stabilita výchozích surovin, jak je uvedena v příslušné specifikaci, kratší.

Ve všech případech výrobce vzorky uchovává tak, aby byly k dispozici příslušnému orgánu.

2. Na žádost výrobce může příslušný orgán povolit odchylku od odstavce 1, pokud jde o odběr a uchovávání vzorků výchozích surovin a určitých přípravků, které jsou vyráběny jednotlivě nebo v malých množstvích nebo jejichž uchovávání by mohlo působit zvláštní problémy.

Článek 12

Povinnosti kvalifikované osoby

1. Kvalifikovaná osoba podle čl. 61 odst. 2 písm. b) nařízení (EU) č. 536/2014 zodpovídá za:

- ověření, že každá výrobní šarže hodnocených léčivých přípravků vyrobených v dotčeném členském státě byla vyrobena a zkontrolována v souladu s požadavky správné výrobní praxe pro hodnocené léčivé přípravky stanovenými v tomto nařízení a informacemi poskytnutými podle článku 25 nařízení (EU) č. 536/2014, s přihlédnutím k pokynům uvedeným v čl. 63 odst. 1 uvedeného nařízení;
- ověření, že každá výrobní šarže hodnocených léčivých přípravků vyrobených ve třetí zemi byla vyrobena a zkontrolována v souladu se standardy jakosti, které jsou přinejmenším rovnocenné standardům stanoveným tímto nařízením, a informacemi poskytnutými podle článku 25 nařízení (EU) č. 536/2014, s přihlédnutím k pokynům uvedeným v čl. 63 odst. 1 uvedeného nařízení.

Kvalifikovaná osoba osvědčí v registru nebo v rovnocenném dokumentu poskytnutém k tomuto účelu, že každá výrobní šarže splňuje požadavky stanovené v odstavci 1.

2. Registr nebo rovnocenný dokument se průběžně aktualizuje podle prováděných činností a musí zůstat k dispozici příslušnému orgánu po dobu nejméně pěti let po dokončení nebo formálním zastavení posledního klinického hodnocení, ve kterém byla šarže výrobku použita.

Článek 13

Externě zajišťované činnosti

1. Je-li výrobní činnost nebo činnost spojená s výrobou zajišťována externě, musí být externí zajišťování předmětem písemné smlouvy.

2. Ve smlouvě musí být jasně stanoveny povinnosti každé smluvní strany. Smlouva musí stanovit povinnost smluvní strany, která činnosti externě zajišťuje, aby dodržovala správnou výrobní praxi, a stanovit způsob, jakým kvalifikovaná osoba odpovědná za osvědčení každé šarže splní svoje povinnosti.
3. Smluvní strana, která činnosti externě zajišťuje, nesmí dále smluvně zadat žádnou z činností, které jí byly svěřeny smlouvou, bez písemného souhlasu objednatele.
4. Smluvní strana, která činnosti externě zajišťuje, musí dodržovat zásady a pokyny pro správnou výrobní praxi týkající se příslušných činností a musí se podrobit inspekčním prováděným příslušným orgánem v souladu s čl. 63 odst. 4 nařízení (EU) č. 536/2014.

Článek 14

Reklamacce, stažení přípravku a odslepení v naléhavých případech

1. Výrobce ve spolupráci se zadavatelem zavede systém pro zaznamenávání a posuzování reklamací společně s účinným systémem stahování hodnocených léčivých přípravků, které již vstoupily do distribuční sítě, okamžitě a kdykoli. Výrobce zaznamená a prozkoumá jakoukoli reklamaci týkající se vady a informuje zadavatele a příslušný orgán dotčených členských států o jakékoli vadě, která by mohla mít za následek stažení nebo neobvyklé omezení dodávek.

Uvedou se také všechna místa hodnocení, a pokud je to možné, i země určení.

V případě registrovaných hodnocených léčivých přípravků výrobce ve spolupráci se zadavatelem informuje držitele rozhodnutí o registraci o jakékoli vadě, která by mohla s tímto přípravkem souviset.

2. Pokud je zaslepení hodnocených léčivých přípravků požadováno protokolem klinického hodnocení, výrobce ve spojení se zadavatelem zavede postup pro rychlé odslepení zaslepených přípravků, pokud je to potřebné pro okamžité stažení podle odstavce 1. Výrobce zajistí, aby postup odkryl totožnost zaslepeného přípravku, pouze pokud je to nezbytné.

Článek 15

Vnitřní inspekce výrobce

Výrobce provádí pravidelné inspekce jako součást farmaceutického systému jakosti, aby sledoval zavedení a dodržování správné výrobní praxe. Přijímá veškerá nezbytná nápravná opatření a zavádí veškerá nezbytná preventivní opatření.

Výrobce uchovává záznamy o veškerých takových inspekcích a nápravných nebo preventivních opatřeních, která byla následně přijata.

Článek 16

Hodnocené léčivé přípravky pro moderní terapii

Zásady správné výrobní praxe se přizpůsobí specifickým vlastnostem léčivých přípravků pro moderní terapii, které se používají jako hodnocené léčivé přípravky. Hodnocené léčivé přípravky, které jsou zároveň léčivými přípravky pro moderní terapii, musí být vyrobeny v souladu s pokyny uvedenými v článku 5 nařízení (ES) č. 1394/2007.

KAPITOLA III

INSPEKCE

Článek 17

Inspekční dozor

1. Prostřednictvím pravidelných inspekcí podle čl. 63 odst. 4 nařízení (EU) č. 536/2014 členský stát zajistí, aby držitelé povolení popsaného v čl. 61 odst. 1 uvedeného nařízení dodržovali zásady správné výrobní praxe stanovené v tomto nařízení a zohledňovali pokyny uvedené v čl. 63 odst. 1 druhém pododstavci nařízení (EU) č. 536/2014.

2. Aniž jsou dotčena jakákoliv případná ujednání mezi Uníí a třetími zeměmi, může příslušný orgán požadovat, aby u výrobce ve třetí zemi byla provedena inspekce podle čl. 63 odst. 4 nařízení (EU) č. 536/2014 a tohoto nařízení. Toto nařízení se použije obdobně na tyto inspekce ve třetích zemích.
3. Členské státy provádějí inspekce u výrobců ve třetích zemích, aby bylo zajištěno, že hodnocené léčivé přípravky dovážené do Unie jsou vyrobeny s použitím standardů jakosti, které jsou přinejmenším rovnocenné standardům stanoveným v Unii.

Členské státy nemají povinnost provádět rutinně inspekce u výrobců hodnocených léčivých přípravků ze třetích zemí. Nezbytnost těchto inspekci se určí na základě posouzení rizik, ale měly by proběhnout přinejmenším vždy, když mají členské státy důvody k podezření, že standardy jakosti uplatňované při výrobě hodnocených léčivých přípravků dovážených do Unie jsou nižší než ty, jež jsou stanoveny v tomto nařízení a v pokynech uvedených v čl. 63 odst. 1 druhém pododstavci nařízení (EU) č. 536/2014.
4. Inspekce mohou být v případě potřeby neohlášené.
5. V návaznosti na inspekci vypracuje inspektor inspekční zprávu. Předtím, než je zpráva přijata příslušným orgánem, dostane výrobce příležitost předložit své připomínky ke zjištěním uvedeným ve zprávě.
6. Pokud zjištění uvedená v závěrečné zprávě ukazují, že výrobce dodržuje správnou výrobní praxi pro hodnocené léčivé přípravky, příslušný orgán ve lhůtě 90 dnů po inspekci vydá výrobcovi certifikát správné výrobní praxe.
7. Příslušný orgán vloží certifikát správné výrobní praxe, který vydal, do databáze Unie uvedené v čl. 111 odst. 6 směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES⁽¹⁾.
8. Pokud výsledkem inspekce je, že výrobce nespĺňuje požadavky správné výrobní praxe pro hodnocené léčivé přípravky, příslušný orgán vloží tuto informaci do databáze Unie uvedené v čl. 111 odst. 6 směrnice 2001/83/ES.
9. Příslušný orgán po obdržení odůvodněné žádosti zašle inspekční zprávy uvedené v odstavci 5 elektronicky příslušným orgánům ostatních členských států nebo Evropské agentuře pro léčivé přípravky (dále jen „agentura“).
10. Příslušný orgán vloží informace týkající se povolení uvedeného v čl. 61 odst. 1 nařízení (EU) č. 536/2014 do databáze Unie uvedené v čl. 111 odst. 6 směrnice 2001/83/ES.

Článek 18

Spolupráce a koordinace inspekci

Pokud jde o inspekce, spolupracují příslušné orgány mezi sebou a s agenturou. Sdílejí s agenturou informace o inspekciích jak plánovaných, tak provedených.

Článek 19

Uznávání závěrů z inspekci

1. Závěry inspekční zprávy uvedené v čl. 17 odst. 5 jsou platné v celé Unii.

Avšak ve výjimečných případech, kdy nemůže příslušný orgán z důvodů souvisejících s veřejným zdravím uznat závěry vyplývající z inspekce podle čl. 63 odst. 4 nařízení (ES) č. 536/2014, o tom tento příslušný orgán neprodleně informuje Komisi a agenturu. Agentura uvědomí ostatní dotčené příslušné orgány.

2. Pokud je Komise informována v souladu s odst. 1 druhým pododstavcem, může po konzultaci s příslušným orgánem, jenž nemohl zprávu uznat, požádat inspektora, který inspekci provedl, o provedení nové inspekce. Inspektora mohou doprovázet další dva inspektori z jiných příslušných orgánů, které nejsou zúčastněny na sporném případě.

⁽¹⁾ Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES ze dne 6. listopadu 2001 o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků (Úř. věst. L 311, 28.11.2001, s. 67).

Článek 20

Zmocnění inspektorů

1. Příslušný orgán poskytne inspektorům odpovídající prostředky pro prokázání jejich totožnosti.
2. Inspektoři musí být zmocněni
 - a) vstupovat do prostor výrobce a laboratoří pro kontrolu jakosti, které pro výrobce provedly kontrolu podle článku 10, a provádět jejich inspekci;
 - b) odebírat vzorky, a to i za účelem provedení nezávislých zkoušek v úřední kontrolní laboratoři pro léčivé přípravky nebo v laboratoři určené k tomuto účelu členským státem; a
 - c) prověřovat veškeré dokumenty týkající se předmětu inspekce, kopírovat záznamy či písemnosti, tisknout elektronické záznamy a pořizovat fotografie prostor a zařízení výrobce.

Článek 21

Pravomoci a povinnosti inspektorů

1. Příslušný orgán zajistí, aby inspektoři měli odpovídající kvalifikaci, zkušenosti a znalosti. Inspektoři musí mít zejména:
 - a) zkušenosti s prováděním inspekci a příslušné znalosti;
 - b) schopnost odborně posuzovat soulad s požadavky správné výrobní praxe;
 - c) schopnost uplatňovat zásady řízení rizik pro jakost;
 - d) znalost současných technologií, které jsou předmětem inspekce;
 - e) znalosti současných technologií pro výrobu hodnocených léčivých přípravků.
2. Informace získané na základě inspekce musí zůstat důvěrné.
3. Příslušné orgány zajistí, aby inspektoři absolvovali školení nezbytnou k udržování nebo zlepšování jejich dovedností. Jejich potřeby v oblasti školení pravidelně posuzují osoby určené pro tento úkol.
4. Příslušný orgán doloží kvalifikaci, školení a zkušenosti každého inspektora. Tyto záznamy se průběžně aktualizují.

Článek 22

System jakosti

1. Příslušné orgány pro své inspektory vytvoří, zavedou a dodržují řádně navržený systém jakosti. Systém jakosti se v případě potřeby aktualizuje.
2. Každý inspektor musí být informován o standardních operačních postupech a o svých povinnostech, odpovědnostech a požadavcích na průběžné školení. Tyto postupy se průběžně aktualizují.

Článek 23

Nestrannost inspektorů

Příslušný orgán zajistí, že inspektoři nejsou vystaveni žádným nepatřičným vlivům, které by mohly ovlivnit jejich nestrannost a úsudek.

Inspektoři musí být nezávislí zejména na:

- a) zadavateli;
- b) vedení a pracovních místa klinického hodnocení;
- c) zkoušejících, kteří se účastní klinických hodnocení v případě použití hodnocených léčivých přípravků vyráběných výrobcem, u něž byla provedena inspekce;
- d) osobách financujících klinické hodnocení, při nichž se používají hodnocené léčivé přípravky;
- e) výrobcí.

Inspektoři musí každoročně předkládat prohlášení o svých finančních zájmech na stranách dotčených inspekcemi nebo o jiných vazbách na ně. Příslušný orgán vezme prohlášení v úvahu při přidělování konkrétních inspekci jednotlivým inspektorům.

Článek 24

Přístup do prostor

Výrobce umožní inspektorům přístup do svých prostor a k dokumentaci kdykoli.

Článek 25

Pozastavení nebo zrušení povolení k výrobě

Pokud inspekce odhalí, že držitel povolení podle čl. 61 odst. 1 nařízení (EU) č. 536/2014 nedodrží správnou výrobní praxi stanovenou v právních předpisech Unie, může příslušný orgán u tohoto výrobce pozastavit výrobu hodnocených humánních léčivých přípravků nebo jejich dovoz ze třetích zemí nebo pozastavit či zrušit povolení pro určitou kategorii přípravků nebo pro všechny přípravky.

KAPITOLA IV

ZÁVĚREČNÁ USTANOVENÍ

Článek 26

Přechodná ustanovení

Členské státy mohou i nadále uplatňovat vnitrostátní prováděcí opatření přijatá podle směrnice Komise 2003/94/ES ⁽¹⁾ na výrobu hodnocených léčivých přípravků používaných v rámci klinických hodnocení, na něž se vztahuje směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/20/ES ⁽²⁾, v souladu s přechodnými ustanoveními uvedenými v článku 98 nařízení (EU) č. 536/2014.

Článek 27

Vstup v platnost

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

Použije se po uplynutí šesti měsíců od data, kdy bude v *Úředním věstníku Evropské unie* zveřejněno oznámení podle čl. 82 odst. 3 nařízení (EU) č. 536/2014, nebo od 1. dubna 2018 podle toho, co nastane později.

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

V Bruselu dne 23. května 2017.

Za Komisi

předseda

Jean-Claude JUNCKER

⁽¹⁾ Směrnice Komise 2003/94/ES ze dne 8. října 2003, kterou se stanoví zásady a pokyny pro správnou výrobní praxi pro humánní léčivé přípravky a hodnocené humánní léčivé přípravky (Úř. věst. L 262, 14.10.2003 s. 22).

⁽²⁾ 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).