

KOMMISSIONENS DELEGEREDE FORORDNING (EU) 2017/1569**af 23. maj 2017****om supplerende regler til Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) nr. 536/2014 for så vidt angår specificering af principperne og retningslinjerne for god fremstillingspraksis for forsøgslægemidler til human brug samt bestemmelserne om inspektion****(EØS-relevant tekst)**

EUROPA-KOMMISSIONEN HAR —

under henvisning til traktaten om Den Europæiske Unions funktionsmåde,

under henvisning til Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) nr. 536/2014 af 16. april 2014 om kliniske forsøg med humanmedicinske lægemidler og om ophævelse af direktiv 2001/20/EF ⁽¹⁾, særlig artikel 63, stk. 1, og

ud fra følgende betragtninger:

- (1) God fremstillingspraksis for forsøgslægemidler til human brug sikrer, at der er konsistens mellem batches af samme forsøgslægemidler, der anvendes til samme eller forskellige kliniske forsøg, og at ændringer i løbet af udviklingen af et forsøgslægemiddel er passende dokumenteret og begrundet. Sammenlignet med fremstilling af godkendte lægemidler giver fremstillingen af forsøgslægemidler anledning til yderligere udfordringer, fordi der ikke er nogen faste rutiner, og fordi de kliniske forsøg — og dermed emballagen — kan udformes på forskellige måder. Udfordringerne skyldes, at der ofte er behov for randomisering og for at skjule identiteten af forsøgslægemidler med henblik på kliniske forsøg (blinding). Toksiciteten, styrken og det sensibiliserende potentiale af forsøgslægemidler til human brug er muligvis ikke fuldt klarlagt på forsøgstidspunktet, og behovet for at minimere alle risici for krydskontaminering er derfor endnu større end for godkendte lægemidler. På grund af denne kompleksitet bør fremstillingsprocesserne kontrolleres ved hjælp af et yderst effektivt farmaceutisk kvalitetssystem.
- (2) God fremstillingspraksis er baseret på samme principper, hvad enten der er tale om lægemidler, der er godkendt til markedsføring, eller forsøgslægemidler. Samme fremstillingssteder vil ofte fremstille både forsøgslægemidler og lægemidler, der er godkendt til markedsføring. Derfor bør principperne og retningslinjerne for god fremstillingspraksis for forsøgslægemidler til human brug i så høj grad som muligt være i overensstemmelse med dem, der gælder for humanmedicinske lægemidler.
- (3) I henhold til artikel 61, stk. 5, i forordning (EU) nr. 536/2014 kræves der for visse processer ikke den i artikel 61, stk. 1, i samme forordning omhandlede tilladelse. I henhold til artikel 63, stk. 2, i forordning (EU) nr. 536/2014 finder god fremstillingspraksis for forsøgslægemidler ikke anvendelse for de pågældende processer.
- (4) Det er nødvendigt, at fremstilleren og sponsoren samarbejder, for at fremstilleren kan opfylde kravene til god fremstillingspraksis for forsøgslægemidler. Tilsvarende er det nødvendigt, at sponsoren samarbejder med fremstilleren for at opfylde kravene i forordning (EU) nr. 536/2014. Hvis fremstilleren og sponsoren er forskellige juridiske enheder, bør fremstillere og sponsorens forpligtelser over for hinanden være specificeret i en teknisk aftale mellem dem. En sådan aftale bør give mulighed for deling af inspektionsrapporter og udveksling af oplysninger om spørgsmål vedrørende kvalitet.
- (5) Forsøgslægemidler, der importeres til Unionen, bør være fremstillet ved anvendelse af kvalitetsstandarder, der som minimum svarer til Unionens. Af den årsag bør det kun være tilladt at importere produkter fremstillet af tredjelandsfremstillere, der er bemyndiget eller har tilladelse til at fremstille disse produkter i henhold til lovene i det land, hvor fremstilleren er etableret, til Unionen.
- (6) Alle fremstillere bør have et effektivt kvalitetssikringssystem vedrørende deres fremstillings- eller importprocesser. For at et sådant system kan være effektivt, skal der etableres et farmaceutisk kvalitetssystem. God dokumentation

⁽¹⁾ EUT L 158 af 27.5.2014, s. 1.

er en væsentlig del af et kvalitetssikringssystem. Fremstillernes dokumentationssystem skal gøre det muligt at følge fremstillingsforløbet for hver enkelt batch og eventuelle ændringer, der er foretaget i forbindelse med udviklingen af et forsøgslægemiddel.

- (7) Der bør fastsættes principper og retningslinjer for god fremstillingspraksis for forsøgslægemidler for så vidt angår kvalitetsstyring, personale, lokaler, udstyr, dokumentation, produktion, kvalitetskontrol, outsourcete aktiviteter, reklamationer og tilbagekaldelse samt selvinspektioner.
- (8) Der bør stilles krav om et produktspecifikationsdossier, der samler og indeholder alle væsentlige referencedokumenter, for at sikre, at forsøgslægemidler fremstilles i overensstemmelse med god fremstillingspraksis for forsøgslægemidler og tilladelsen til kliniske forsøg.
- (9) På grund af de særlige egenskaber ved forsøgslægemidler til avanceret terapi bør bestemmelserne for god fremstillingspraksis tilpasses til disse produkter ud fra en risikobaseret tilgang. For så vidt angår lægemidler til avanceret terapi, der markedsføres i Unionen, giver artikel 5 i Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 1394/2007⁽¹⁾ mulighed for en sådan tilpasning. Desuden bør Kommissionens retningslinjer, der er omhandlet i artikel 5 i forordning (EF) nr. 1394/2007, danne udgangspunkt for fastsættelse af krav til god fremstillingspraksis for forsøgslægemidler til avanceret terapi.
- (10) For at sikre overensstemmelse med principperne og retningslinjerne for god fremstillingspraksis for forsøgslægemidler er det nødvendigt at fastsætte bestemmelser om den inspektion, som medlemsstaternes kompetente myndigheder skal foretage. Medlemsstaterne bør ikke være forpligtet til at foretage rutinemæssig inspektion af tredjelandsfremstillere af forsøgslægemidler. Behovet for sådanne inspektioner bør fastsættes ud fra en risikobaseret tilgang, men tredjelandsfremstillere bør som minimum inspiceres, hvis der er mistanke om, at forsøgslægemidlerne ikke fremstilles ved anvendelse af kvalitetsstandarder, der som minimum svarer til Unionens.
- (11) Inspektørerne bør tage Kommissionens retningslinjer for god fremstillingspraksis for forsøgslægemidler til human brug i betragtning. For at opnå og opretholde gensidig anerkendelse af inspektionsresultater i Unionen og lette medlemsstaternes samarbejde bør der udvikles almindeligt anerkendte standarder for udførelsen af inspektioner af god fremstillingspraksis for forsøgslægemidler i form af procedurer. Kommissionens retningslinjer og disse procedurer bør vedligeholdes og regelmæssigt ajourføres i overensstemmelse med den tekniske og videnskabelige udvikling.
- (12) Under inspektionen af et fremstillingssted bør inspektørerne kontrollere, hvorvidt stedet overholder god fremstillingspraksis for så vidt angår både forsøgslægemidler og lægemidler, der er godkendt til markedsføring. Af den årsag — og med henblik på at sikre et effektivt tilsyn — bør procedurer for og beføjelser til at udføre inspektioner med henblik på at kontrollere overholdelsen af god fremstillingspraksis for forsøgslægemidler til human brug i så høj grad som muligt tilpasses til dem, der gælder for humanmedicinske lægemidler.
- (13) For at sikre, at inspektionerne er effektive, bør inspektørerne have passende beføjelser.
- (14) Det bør være muligt for medlemsstaterne at træffe foranstaltninger i tilfælde af manglende overholdelse af god fremstillingspraksis for forsøgslægemidler til human brug.
- (15) Det bør pålægges de kompetente myndigheder at etablere kvalitetssystemer for at sikre, at inspektionsprocedurerne overholdes og til stadighed overvåges. Et velfungerende kvalitetssystem bør omfatte en organisationsstruktur, tydelige processer og procedurer, herunder de standardprocedurer, som inspektørerne skal følge ved udførelsen af deres opgaver, klare og detaljerede beskrivelser af inspektørernes arbejdsopgaver og ansvarsområder og krav til fortsat uddannelse samt passende ressourcer og mekanismer til forhindring af manglende overholdelse.
- (16) Denne forordning bør anvendes fra samme dato som Kommissionens direktiv (EU) 2017/1572⁽²⁾ —

⁽¹⁾ Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 1394/2007 af 13. november 2007 om lægemidler til avanceret terapi og om ændring af direktiv 2001/83/EF og forordning (EF) nr. 726/2004 (EUT L 324 af 10.12.2007, s. 121).

⁽²⁾ Kommissionens direktiv (EU) 2017/1572 af 15. september 2017 om supplerende regler til Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/83/EF for så vidt angår principperne og retningslinjerne for god fremstillingspraksis for humanmedicinske lægemidler (se side 44 i denne EUT).

VEDTAGET DENNE FORORDNING:

KAPITEL I

ALMINDELIGE BESTEMMELSER

Artikel 1

Genstand

Ved denne forordning specificeres principperne og retningslinjerne for god fremstillingspraksis for forsøgslægemidler til human brug, der kun må produceres eller importeres, hvis der foreligger en tilladelse, jf. artikel 61, stk. 1, i forordning (EU) nr. 536/2014, og der fastsættes bestemmelser om inspektioner af fremstillerne med henblik på kontrol af overholdelse af god fremstillingspraksis, jf. artikel 63, stk. 4, i samme forordning.

Artikel 2

Definitioner

I denne forordning forstås ved:

- (1) »fremstiller«: enhver person, der er involveret i aktiviteter, der kræver, at der foreligger en tilladelse, jf. artikel 61, stk. 1, i forordning (EU) nr. 536/2014
- (2) »tredjelandsfremstiller«: enhver person, der er etableret i et tredjeland og involveret i fremstillingsprocesser i det pågældende tredjeland
- (3) »produktspecifikationsdossier«: et referencedossier, der indeholder — eller henviser til dossierer, der indeholder — alle de oplysninger, der er nødvendige for at udfærdige detaljerede skriftlige instruktioner vedrørende forarbejdning, emballage, kvalitetskontrol, testning og batchfrigivelse af et forsøgslægemiddel og for at udføre batchcertificering
- (4) »validering«: påvisning af, i overensstemmelse med god fremstillingspraksis, at en procedure, en proces, noget udstyr, et materiale, en aktivitet eller et system, faktisk fører til de forventede resultater.

KAPITEL II

GOD FREMSTILLINGSPRAKSIS

Artikel 3

Overensstemmelse med god fremstillingspraksis

1. Fremstilleren sikrer, at fremstillingsprocesserne udføres i overensstemmelse med god fremstillingspraksis for forsøgslægemidler som specificeret i denne forordning og på grundlag af en tilladelse, jf. artikel 61, stk. 1, i forordning (EU) nr. 536/2014.
2. Ved import af forsøgslægemidler sikrer indehaveren af den i artikel 61, stk. 1, i forordning (EU) nr. 536/2014 omhandlede tilladelse, at produkterne er fremstillet ved anvendelse af kvalitetsstandarder, der som minimum svarer til dem, der er fastsat ved nærværende forordning og ved forordning (EU) nr. 536/2014, og at tredjelandsfremstilleren har tilladelse eller er bemyndiget til at fremstille de pågældende forsøgslægemidler i det pågældende tredjeland i overensstemmelse med dette lands love.

Artikel 4

Overensstemmelse med tilladelsen til kliniske forsøg

1. Fremstilleren sikrer, at alle fremstillingsprocesser vedrørende forsøgslægemidler udføres i overensstemmelse med den dokumentation og de oplysninger, der er fremlagt af sponsoren, jf. artikel 25 i forordning (EU) nr. 536/2014, og som godkendt i overensstemmelse med proceduren i kapitel II, eller — hvis dokumentationen og oplysningerne efterfølgende er blevet ændret — i kapitel III i ovennævnte forordning (EU) nr. 536/2014.
2. Fremstilleren reviderer regelmæssigt sine fremstillingsmetoder i lyset af den tekniske og videnskabelige udvikling og den erfaring, som sponsoren har opnået under udviklingen af forsøgslægemidlet.

Fremstilleren underretter sponsoren om sine revisioner af fremstillingsmetoderne.

Hvis det er nødvendigt at foretage en ændring af tilladelsen til kliniske forsøg som følge af en revision, indgives ansøgningen om ændringen i overensstemmelse med artikel 16 i forordning (EU) nr. 536/2014, hvis ændringen af det kliniske forsøg er en væsentlig ændring, eller ændringen foretages i overensstemmelse med artikel 81, stk. 9, i samme forordning, hvis ændringen af det kliniske forsøg ikke er en væsentlig ændring.

*Artikel 5***Farmaceutisk kvalitetssystem**

1. Fremstilleren fastsætter, gennemfører og opretholder effektive ordninger med henblik på at sikre, at forsøgslægemidlerne har den kvalitet, der kræves til den tilsigtede anvendelse. De pågældende ordninger skal omfatte etablering af god fremstillingspraksis samt kvalitetskontrol.
2. Den øverste ledelse og personalet fra forskellige afdelinger deltager i etableringen af det farmaceutiske kvalitetssystem.

*Artikel 6***Personale**

1. Fremstilleren skal på hvert fremstillingssted råde over et tilstrækkeligt stort, kompetent og passende kvalificeret personale til at sikre, at forsøgslægemidlerne har den kvalitet, der er nødvendig for deres tilsigtede anvendelse.
2. Arbejdsopgaverne for det ledende og tilsynsførende personale, herunder de sagkyndige personer, der er ansvarlige for gennemførelsen og udførelsen af god fremstillingspraksis, skal være fastlagt i deres jobbeskrivelser. De hierarkiske forhold skal være fastsat i en organisationsplan. Organisationsplanen og jobbeskrivelserne godkendes i overensstemmelse med fremstillersens interne procedurer.
3. Det i stk. 2 omhandlede personale tillægges tilstrækkelige beføjelser til, at det kan varetage sit ansvarsområde korrekt.
4. Personalet modtager grundlæggende og fortsat uddannelse, der navnlig omfatter følgende områder:
 - a) teori om og anvendelse af begrebet farmaceutisk kvalitet
 - b) god fremstillingspraksis.Fremstilleren kontrollerer effektiviteten af uddannelsen.
5. Fremstilleren etablerer hygiejneforskrifter, herunder procedurer for personalets sundhed, hygiejnepraksis og påklædning. Forskrifterne skal være tilpasset de fremstillingsprocesser, der skal udføres. Fremstilleren sikrer, at forskrifterne overholdes.

*Artikel 7***Lokaler og udstyr**

1. Fremstilleren sikrer, at lokaler og fremstillingsudstyr placeres, udformes, konstrueres, tilpasses og vedligeholdes, således at de passer til de aktiviteter, der påtænkes udført.
2. Fremstilleren sikrer, at lokaler og fremstillingsudstyr dimensioneres, udformes og anvendes således, at risikoen for fejl er minimal, og at det er muligt at foretage effektiv rengøring og vedligeholdelse for at undgå kontaminering, krydskontaminering og enhver anden uheldig indvirkning på forsøgslægemidlets kvalitet.
3. Fremstilleren sikrer, at de lokaler og det udstyr, der skal anvendes til fremstillingsprocesser, der er afgørende for kvaliteten af forsøgslægemidlerne, underkastes passende kvalificering og validering.

*Artikel 8***Dokumentation**

1. Fremstilleren etablerer og vedligeholder et dokumentationssystem, hvor følgende registreres, hvis det er relevant under hensyntagen til de gennemførte aktiviteter:
 - a) specifikationer
 - b) fremstillingsformler
 - c) forarbejdnings- og pakkeforskrifter

- d) procedurer og protokoller, herunder procedurer for generelle fremstillingsprocesser og -betingelser
- e) registreringer, der navnlig vedrører de forskellige fremstillingsprocesser, der gennemføres, og registreringer vedrørende batchen
- f) tekniske aftaler
- g) analysecertifikater.

Dokumenter, der er specifikke for et forsøgslægemiddel, skal være i overensstemmelse med produktspecifikationsdossieret, hvis det er relevant.

2. Dokumentationssystemet skal sikre kvaliteten og integriteten af dataene. Dokumenterne skal være klare, fejlfrie og ajourførte.
3. Fremstilleren opbevarer produktspecifikationsdossieret og dokumentationen vedrørende batchen i mindst fem år efter gennemførelse eller afbrydelse af det seneste kliniske forsøg, hvori batchen blev anvendt.
4. Hvis dokumentationen lagres i elektroniske, fotografiske eller andre databehandlingssystemer, validerer fremstilleren først systemerne for at sikre, at dataene lagres korrekt i den i stk. 3 fastsatte opbevaringsperiode. Data, der er lagret i de pågældende systemer, skal hurtigt kunne stilles til rådighed i læselig form.
5. De elektronisk lagrede data beskyttes mod ulovlig adgang, tab eller skade ved teknikker som for eksempel mangfoldiggørelse, sikkerhedskopiering og overførsel til et andet lagringssystem. Der opbevares revisionsspor, hvilket vil sige registreringer vedrørende alle relevante tilfælde af ændringer og sletning af de pågældende data.
6. Dokumentationen fremsendes til den kompetente myndighed efter anmodning.

Artikel 9

Produktion

1. Fremstilleren gennemfører produktionsprocesser i overensstemmelse med på forhånd fastlagte instruktioner og procedurer.

Fremstilleren sikrer, at der stilles passende og tilgængelige ressourcer til rådighed for proceskontrollen, og at alle procesafvigelser og produktmangler dokumenteres og undersøges indgående.

2. Fremstilleren gennemfører passende tekniske eller organisatoriske foranstaltninger med henblik på at undgå krydskontaminering og utilsigtet sammenblanding af stoffer. Der udvises særlig agtpågivenhed ved håndtering af forsøgslægemidler under og efter alle blindinger.

3. Hele fremstillingsprocessen valideres, for så vidt det er relevant, idet der tages hensyn til produktudviklingstrinnet.

Fremstilleren identificerer de trin i processen, der sikrer forsøgspersonens sikkerhed, som for eksempel sterilisering, og pålideligheden og robustheden af de data, der er genereret i det kliniske forsøg. Disse afgørende trin i processen skal valideres og regelmæssigt genvalideres.

Alle trin i udformningen og udviklingen af fremstillingsprocessen dokumenteres fuldt ud.

Artikel 10

Kvalitetskontrol

1. Fremstilleren etablerer og opretholder et kvalitetskontrollsystem, som ledes af en person, der har de fornødne kvalifikationer og er uafhængig af produktionen.

Denne person skal have adgang til et eller flere kvalitetskontrollaboratorier med tilstrækkeligt personale og udstyr til at gennemføre den nødvendige undersøgelse og afprøvning af udgangsmaterialerne og emballagedelene og afprøvningen af mellemprodukter og færdige forsøgslægemidler.

2. Fremstilleren sikrer, at kvalitetskontrollaboratorierne overholder oplysningerne i ansøgningsdossieret, jf. artikel 25, stk. 1, i forordning (EU) nr. 536/2014, som godkendt af medlemsstaterne.
3. Hvis forsøgslægemidler importeres fra tredjelande, er analytisk kontrol i Unionen ikke obligatorisk.

4. Under den afsluttende kontrol af det færdige forsøgslægemiddel — og før fremstilleren frigiver det — tager fremstilleren hensyn til:
- analyseresultater
 - produktionsbetingelser
 - resultaterne af procesinterne kontroller
 - undersøgelsen af batchdokumentationen
 - produktets overensstemmelse med specifikationerne
 - produktets overensstemmelse med tilladelsen til kliniske forsøg
 - undersøgelsen af den endelige færdige emballage.

Artikel 11

Tilbageholdelse af prøver til brug ved kvalitetskontrol

1. Fremstilleren tilbageholder tilstrækkelige prøver af hver enkelt batch af det formulerede produkt i bulk, af centrale emballagedele, der anvendes til hver enkelt batch af et færdigt forsøgslægemiddel, og af hver enkelt batch af et færdigt forsøgslægemiddel i mindst to år efter gennemførelse eller afbrydelse af det seneste kliniske forsøg, hvori batchen blev anvendt.

Fremstilleren tilbageholder prøver af udgangsmaterialer, bortset fra opløsningsmidler, gasser eller vand, der anvendes i fremstillingsprocessen, i mindst to år efter frigivelsen af forsøgslægemidlet. Denne periode kan dog forkortes, hvis udgangsmaterialets stabilitetsperiode som angivet i den relevante specifikation er kortere.

I alle tilfælde stiller fremstilleren prøver til rådighed for den kompetente myndighed.

2. På fremstillerens anmodning kan den kompetente myndighed indrømme en undtagelse fra stk. 1 for så vidt angår prøveudtagning og tilbageholdelse af udgangsmateriale og for visse produkter, der fremstilles individuelt eller i små mængder, eller hvis opbevaring kan give anledning til særlige problemer.

Artikel 12

Den sagkyndige persons ansvarsområder

1. Den sagkyndige person omhandlet i artikel 61, stk. 2, litra b), i forordning (EU) nr. 536/2014 er ansvarlig for følgende:

- hvis forsøgslægemidlerne er fremstillet i de pågældende medlemsstater: at kontrollere, at hver enkelt produktionsbatch er fremstillet og kontrolleret i overensstemmelse med de i denne forordning fastsatte krav for god fremstillingspraksis for forsøgslægemidler og de oplysninger, der er fremlagt i henhold til artikel 25 i forordning (EU) nr. 536/2014, under hensyntagen til de i artikel 63, stk. 1, i nævnte forordning omhandlede retningslinjer
- hvis forsøgslægemidlerne er fremstillet i et tredjeland: at kontrollere, at hver enkelt produktionsbatch er fremstillet og kontrolleret i overensstemmelse med kvalitetsstandarder, der som minimum svarer til dem, der er fastsat i denne forordning, og de oplysninger, der er fremlagt i henhold til artikel 25 i forordning (EU) nr. 536/2014, under hensyntagen til de i artikel 63, stk. 1, i nævnte forordning omhandlede retningslinjer.

Den sagkyndige person attesterer i et register eller tilsvarende dokument til dette formål, at hver produktionsbatch opfylder de i stk. 1 fastsatte krav.

2. Registret eller det tilsvarende dokument ajourføres, efterhånden som processerne udføres, og stilles til rådighed for den kompetente myndighed i mindst fem år efter gennemførelse eller den formelle afbrydelse af det sidste kliniske forsøg, hvori batchen blev anvendt.

Artikel 13

Outsourcede aktiviteter

1. Hvis en fremstillingsproces eller en aktivitet i forbindelse hermed outsources, skal outsourcingen være genstand for en skriftlig kontrakt.

2. Hver parts ansvarsområder skal være klart fastsat i kontrakten. Den skal forpligte den part, som aktiviteterne outsources til, til at følge god fremstillingspraksis og fastsætte måden, hvorpå den sagkyndige person, der er ansvarlig for at certificere hver enkelt batch, skal varetage sine ansvarsområder.
3. Den part, som aktiviteterne outsources til, må ikke give nogen af de aktiviteter, han har fået overdraget i henhold til kontrakten, i underenterprise uden skriftligt samtykke fra kontraktgiveren.
4. Den part, som aktiviteterne outsources til, overholder de principper og retningslinjer for god fremstillingspraksis, der er relevante for de pågældende aktiviteter, og underkaster sig inspektioner foretaget af den kompetente myndighed i henhold til artikel 63, stk. 4, i forordning (EU) nr. 536/2014.

Artikel 14

Reklamationer, tilbagekaldelse af lægemidler og afblinding i nødstilfælde

1. Fremstilleren etablerer i samarbejde med sponsoren et system til registrering og undersøgelse af reklamationer samt et effektivt system, som gør det muligt omgående og på ethvert tidspunkt at tilbagekalde forsøgslægemidler, der allerede er kommet ind i distributionsnettet. Fremstilleren registrerer og undersøger enhver reklamation vedrørende mangler og underretter sponsoren og de pågældende medlemsstaters kompetente myndighed om enhver mangel, der kan føre til tilbagekaldelse eller ekstraordinære leveringsrestriktioner.

Alle forsøgssteder skal være identificeret, og bestemmelseslandene skal så vidt muligt være angivet.

I tilfælde af et godkendt forsøgslægemiddel underretter fremstilleren i samarbejde med sponsoren indehaveren af markedsføringstilladelsen om enhver mangel, der kan henføres til det pågældende lægemiddel.

2. Hvis protokollen for et forsøgslægemiddel kræver blinding af forsøgslægemidler, indfører fremstilleren i samarbejde med sponsoren en procedure for hurtig afblinding af blindede produkter, hvis dette er nødvendigt for øjeblikkelig tilbagekaldelse som omhandlet i stk. 1. Sponsoren sikrer, at proceduren kun afslører de blindede produkters identitet, hvis det er nødvendigt.

Artikel 15

Fremstillers selvinspektion

Som en del af det farmaceutiske kvalitetssystem udfører fremstilleren regelmæssige inspektioner med henblik på at overvåge udførelsen og overholdelsen af god fremstillingspraksis. Han træffer alle nødvendige korrigerende og forebyggende foranstaltninger.

Fremstilleren opbevarer optegnelser vedrørende alle sådanne inspektioner og vedrørende alle korrigerende og forebyggende foranstaltninger, der efterfølgende er blevet truffet.

Artikel 16

Forsøgslægemidler til avanceret terapi

Principperne for god fremstillingspraksis skal tilpasses til de særlige egenskaber ved lægemidler til avanceret terapi, der anvendes som forsøgslægemidler. Forsøgslægemidler, der samtidig er lægemidler til avanceret terapi, fremstilles i overensstemmelse med de i artikel 5 i forordning (EF) nr. 1394/2007 omhandlede retningslinjer.

KAPITEL III

INSPEKTIONER

Artikel 17

Tilsyn ved inspektion

1. Ved hjælp af regelmæssige inspektioner som omhandlet i artikel 63, stk. 4, i forordning (EU) nr. 536/2014 sikrer medlemsstaterne, at indehaverne af en tilladelse, jf. artikel 61, stk. 1, i samme forordning, overholder de principper for god fremstillingspraksis, der er fastsat i denne forordning, og tager hensyn til de i artikel 63, stk. 1, i forordning (EU) nr. 536/2014 omhandlede retningslinjer.

2. Uden at dette berører bestemmelser, som Unionen og tredjelande måtte have truffet aftale om, kan en kompetent myndighed kræve, at en tredjelandsfremstiller underkaster sig inspektion som omhandlet i artikel 63, stk. 4, i forordning (EU) nr. 536/2014 og i nærværende forordning. Denne forordning finder tilsvarende anvendelse på sådanne inspektioner i tredjelande.

3. Medlemsstaterne udfører inspektioner af tredjelandsfremstillere for at sikre, at forsøgslægemidler, der importeres til Unionen, er fremstillet ved anvendelse af kvalitetsstandarder, der som minimum svarer til dem, der er fastsat af Unionen.

Medlemsstaterne er ikke forpligtet til at foretage rutinemæssig inspektion af tredjelandsfremstillere af forsøgslægemidler. Nødvendigheden af sådanne inspektioner skal baseres på en vurdering af risiko, men inspektionerne skal som minimum finde sted, hvis medlemsstaterne har en begrundet mistanke om, at de kvalitetsstandarder, der anvendes ved fremstillingen af forsøgslægemidler, der importeres til Unionen, er lavere end dem, der er fastsat ved denne forordning og ved de i artikel 63, stk. 1, i forordning (EU) nr. 536/2014 omhandlede retningslinjer.

4. Inspektionerne kan være uanmeldte, hvis det er nødvendigt.

5. Efter en inspektion udfærdiger inspektøren en inspektionsrapport. Før rapporten vedtages af den kompetente myndighed, skal fremstilleren have mulighed for at fremsætte bemærkninger til resultaterne i rapporten.

6. Hvis resultaterne i den endelige rapport viser, at fremstilleren overholder god fremstillingspraksis for forsøgslægemidler, udsteder den kompetente myndighed inden for en periode på 90 dage fra inspektionen en attest for god fremstillingspraksis til fremstilleren.

7. Den kompetente myndighed indfører den attest for god fremstillingspraksis, som den udsteder, i Unionens database, jf. artikel 111, stk. 6, i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/83/EF ⁽¹⁾.

8. Hvis resultatet af inspektionen er, at fremstilleren ikke overholder god fremstillingspraksis for forsøgslægemidler, indfører den kompetente myndighed denne oplysning i Unionens database, jf. artikel 111, stk. 6, i direktiv 2001/83/EF.

9. Den kompetente myndighed sender — efter modtagelse af en begrundet anmodning herom — den i stk. 5 omhandlede inspektionsrapport elektronisk til de øvrige medlemsstaters kompetente myndigheder eller til Det Europæiske Lægemiddelagentur (i det følgende benævnt »agenturet«).

10. Den kompetente myndighed indfører oplysningerne vedrørende den i artikel 61, stk. 1, i forordning (EU) nr. 536/2014 omhandlede tilladelse i Unionens database, jf. artikel 111, stk. 6, i direktiv 2001/83/EF.

Artikel 18

Samarbejde og koordinering af inspektioner

De kompetente myndigheder samarbejder med hinanden og med agenturet for så vidt angår inspektioner. De deler oplysninger med agenturet vedrørende både planlagte og udførte inspektioner.

Artikel 19

Anerkendelse af konklusioner af inspektioner

1. Konklusionerne i den i artikel 17, stk. 5, omhandlede inspektionsrapport er gyldige i hele Unionen.

I særlige tilfælde, hvor den kompetente myndighed af folkesundhedsmæssige årsager ikke kan anerkende konklusionerne af en inspektion i henhold til artikel 63, stk. 4, i forordning (EU) nr. 536/2014, underretter den kompetente myndighed straks Kommissionen og agenturet herom. Agenturet underretter de øvrige berørte kompetente myndigheder.

2. Hvis Kommissionen underrettes i overensstemmelse med stk. 1, andet afsnit, kan den efter at have hørt den kompetente myndighed, der ikke kunne acceptere rapporten, anmode den inspektør, der udførte inspektionen, om at udføre en ny inspektion. Inspektøren kan ledsages af to inspektører fra andre kompetente myndigheder, der ikke er parter i tvisten.

⁽¹⁾ Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/83/EF af 6. november 2001 om oprettelse af en fællesskabskodeks for humanmedicinske lægemidler (EFT L 311 af 28.11.2001, s. 67).

*Artikel 20***Inspektørernes beføjelser**

1. Den kompetente myndighed forsyner inspektørerne med passende legitimation.
2. Inspektørerne har beføjelser til at:
 - a) få adgang til og inspicere fremstillers lokaler og de kvalitetskontrollaboratorier, der har foretaget kontroller for fremstilleren, jf. artikel 10
 - b) udtage prøver, herunder med henblik på uafhængige test i et officielt laboratorium for kontrol af lægemidler eller et laboratorium, som medlemsstaten har udpeget til dette formål, og
 - c) undersøge alle dokumenter vedrørende genstanden for inspektion, tage kopier af optegnelser eller trykte dokumenter, udskrive elektroniske optegnelser og tage fotografier af fremstillers lokaler og udstyr.

*Artikel 21***Inspektørernes kompetencer og forpligtelser**

1. Den kompetente myndighed sikrer, at inspektørerne besidder passende kvalifikationer, erfaring og viden. Inspektørerne skal navnlig besidde følgende:
 - a) erfaring med og viden om inspektionsprocessen
 - b) evne til at foretage faglige bedømmelser for så vidt angår overholdelsen af kravene for god fremstillingspraksis
 - c) evne til at anvende principperne for kvalitetsrisikostyring
 - d) viden om aktuelle teknologier, der er relevante for inspektionerne
 - e) viden om de aktuelle teknologier til fremstilling af forsøgslægemidlerne.
2. Oplysninger, der indhentes som et resultat af inspektioner, skal forblive fortrolige.
3. De kompetente myndigheder sikrer, at inspektørerne modtager den uddannelse, der er nødvendig for at vedligeholde eller forbedre deres færdigheder. Deres behov for uddannelse skal vurderes regelmæssigt af de personer, der er udpeget til denne opgave.
4. Den kompetente myndighed dokumenterer hver enkelt inspektørs kvalifikationer, uddannelse og erfaring. Denne dokumentation holdes ajour.

*Artikel 22***Kvalitetssystem**

1. De kompetente myndigheder etablerer, gennemfører og følger et korrekt udformet kvalitetssystem for deres inspektører. Kvalitetssystemet ajourføres, når det er relevant.
2. Hver enkelt inspektør skal oplyses om standardprocedurerne og om sine arbejdsopgaver, ansvarsområder samt krav om fortsat uddannelse. Procedurerne holdes ajour.

*Artikel 23***Inspektørernes upartiskhed**

Den kompetente myndighed sikrer, at inspektørerne ikke er under tilbørlig påvirkning, der kan indvirke på deres upartiskhed og dømmekraft.

Inspektørerne skal navnlig være uafhængige af:

- a) sponsoren
- b) ledelsen af og personalet på forsøgsstedet
- c) de investigatører, der er involveret i de kliniske forsøg, hvor de forsøgslægemidler, der anvendes, er fremstillet af den fremstiller, der inspiceres
- d) de personer, der finansierer det kliniske forsøg, hvori forsøgslægemidlet anvendes
- e) fremstilleren.

Inspektørerne udarbejder årligt en erklæring om deres finansielle interesser i de parter, der inspiceres, eller andre forbindelser til dem. Den kompetente myndighed tager hensyn til erklæringen, når de udvælger inspektører til specifikke inspektioner.

*Artikel 24***Adgang til lokaler**

Fremstilleren giver til enhver tid inspektørerne adgang til sine lokaler og til sin dokumentation.

*Artikel 25***Suspension eller tilbagekaldelse af tilladelse til fremstilling**

Hvis en inspektion afslører, at den i artikel 61, stk. 1, i forordning (EU) nr. 536/2014 omhandlede indehaver af tilladelsen ikke overholder god fremstillingspraksis som fastsat i EU-lovgivningen, kan den kompetente myndighed for så vidt angår denne fremstiller suspendere fremstilling eller import fra tredjelande af forsøgslægemidler til human brug eller suspendere eller tilbagekalde tilladelsen for en kategori af lægemidler eller for alle lægemidler.

KAPITEL IV

AFSLUTTENDE BESTEMMELSER*Artikel 26***Overgangsbestemmelse**

Medlemsstaterne kan fortsat anvende nationale gennemførelsesforanstaltninger vedtaget i henhold til Kommissionens direktiv 2003/94/EF ⁽¹⁾ for så vidt angår fremstilling af forsøgslægemidler, der anvendes i kliniske forsøg omfattet af Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/20/EF ⁽²⁾, i overensstemmelse med de overgangsbestemmelser, der er fastsat ved artikel 98 i forordning (EU) nr. 536/2014.

*Artikel 27***Ikrafttræden**

Denne forordning træder i kraft på tyvendedagen efter offentliggørelsen i *Den Europæiske Unions Tidende*.

Den anvendes fra seks måneder efter datoen for offentliggørelse i *Den Europæiske Unions Tidende* af den i artikel 82, stk. 3, i forordning (EU) nr. 536/2014 omhandlede meddelelse eller fra den 1. april 2018, alt efter hvilken af disse datoer der er den seneste.

Denne forordning er bindende i alle enkeltheder og gælder umiddelbart i hver medlemsstat.

Udfærdiget i Bruxelles, den 23. maj 2017.

På Kommissionens vegne

Jean-Claude JUNCKER

Formand

⁽¹⁾ Kommissionens direktiv 2003/94/EF af 8. oktober 2003 om principper og retningslinjer for god fremstillingspraksis for humanmedicinske lægemidler og testpræparater til human brug (EUT L 262 af 14.10.2003, s. 22).

⁽²⁾ Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/20/EF af 4. april 2001 om indbyrdes tilnærmelse af medlemsstaternes love og administrative bestemmelser om anvendelse af god klinisk praksis ved gennemførelse af kliniske forsøg med lægemidler til human brug (EFT L 121 af 1.5.2001, s. 34).