

REGOLAMENTO DELEGATO (UE) 2017/1569 DELLA COMMISSIONE**del 23 maggio 2017****che integra il regolamento (UE) n. 536/2014 del Parlamento europeo e del Consiglio precisando i principi e le linee guida relativi alle buone prassi di fabbricazione dei medicinali sperimentali per uso umano nonché le modalità di ispezione****(Testo rilevante ai fini del SEE)**

LA COMMISSIONE EUROPEA,

visto il trattato sul funzionamento dell'Unione europea,

visto il regolamento (UE) n. 536/2014 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 aprile 2014, sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano e che abroga la direttiva 2001/20/CE ⁽¹⁾, in particolare l'articolo 63, paragrafo 1,

considerando quanto segue:

- (1) Le buone prassi di fabbricazione dei medicinali sperimentali per uso umano garantiscono la coerenza tra i lotti di uno stesso medicinale sperimentale utilizzato nella stessa sperimentazione clinica o in sperimentazioni cliniche diverse e assicurano che le modifiche apportate in fase di sviluppo di un medicinale sperimentale siano adeguatamente documentate e giustificate. La fabbricazione di medicinali sperimentali presenta ulteriori problematiche rispetto alla fabbricazione di medicinali autorizzati per via della mancanza di procedure fisse e della varietà dei disegni sperimentali clinici e, di conseguenza, dei modelli di confezionamento. Tali problematiche sono spesso dovute alla necessità di ricorrere alla randomizzazione e di mascherare l'identità dei medicinali sperimentali ai fini della sperimentazione clinica (mascheramento). Poiché la tossicità, la potenza e il potenziale sensibilizzante dei medicinali sperimentali per uso umano possono non essere pienamente compresi in fase di sperimentazione, la necessità di ridurre al minimo i rischi di contaminazione crociata è ancora più importante di quanto non lo sia per i medicinali autorizzati. Per via di questa complessità le operazioni di fabbricazione dovrebbero essere soggette a un sistema di qualità farmaceutica estremamente efficace.
- (2) Le buone prassi di fabbricazione dei medicinali autorizzati destinati a essere immessi in commercio e quelle dei medicinali sperimentali sono basate sugli stessi principi. I medicinali sperimentali e i medicinali autorizzati destinati a essere immessi in commercio sono spesso fabbricati negli stessi siti. Per tale motivo i principi e le linee guida relativi alle buone prassi di fabbricazione dei medicinali sperimentali per uso umano dovrebbero essere quanto più possibile in linea con quelli applicabili ai medicinali per uso umano.
- (3) Conformemente all'articolo 61, paragrafo 5, del regolamento (UE) n. 536/2014, alcune operazioni non richiedono l'autorizzazione di cui all'articolo 61, paragrafo 1, del medesimo regolamento. A norma dell'articolo 63, paragrafo 2, del regolamento (UE) n. 536/2014, le buone prassi di fabbricazione dei medicinali sperimentali non si applicano a tali operazioni.
- (4) Affinché possa rispettare le buone prassi di fabbricazione dei medicinali sperimentali è necessario che il fabbricante collabori con il promotore. Analogamente, affinché possa soddisfare i requisiti del regolamento (UE) n. 536/2014 è necessario che il promotore collabori con il fabbricante. Qualora il fabbricante e il promotore siano persone giuridiche diverse, gli obblighi reciproci del fabbricante e del promotore dovrebbero essere precisati in un accordo tecnico. Tale accordo dovrebbe prevedere lo scambio dei verbali di ispezione e di informazioni su questioni inerenti alla qualità.
- (5) I medicinali sperimentali importati nell'Unione dovrebbero essere fabbricati applicando norme di qualità almeno equivalenti a quelle dell'Unione. Per questo motivo è opportuno consentire l'importazione nell'Unione unicamente dei prodotti fabbricati da un fabbricante di un paese terzo legittimato o autorizzato a tal fine conformemente alla legislazione del paese in cui egli è stabilito.
- (6) Tutti i fabbricanti dovrebbero utilizzare un sistema efficace di garanzia della qualità delle loro operazioni di fabbricazione o di importazione. Per essere efficace, tale sistema richiede l'attuazione di un sistema di qualità

⁽¹⁾ GUL 158 del 27.5.2014, pag. 1.

farmaceutica. Una buona documentazione costituisce un elemento essenziale di un sistema di garanzia della qualità. Il sistema di documentazione dei fabbricanti permette di ricostruire l'iter di fabbricazione di ciascun lotto e le modifiche introdotte durante lo sviluppo di un medicinale sperimentale.

- (7) Dovrebbero essere stabiliti i principi e le linee guida relativi alle buone prassi di fabbricazione dei medicinali sperimentali per quanto riguarda gestione della qualità, personale, siti, attrezzature, documentazione, produzione, controllo di qualità, operazioni esternalizzate, reclami, ritiro e autoispezioni.
- (8) È opportuno richiedere un fascicolo di specifica del prodotto che riunisca e contenga tutti i documenti di riferimento essenziali per garantire che i medicinali sperimentali siano fabbricati secondo le buone prassi di fabbricazione dei medicinali sperimentali e l'autorizzazione alla sperimentazione clinica.
- (9) Per via delle caratteristiche specifiche dei medicinali sperimentali per terapie avanzate, le disposizioni in materia di buone prassi di fabbricazione dovrebbero essere adeguate a tali prodotti secondo un approccio basato sul rischio. Per quanto riguarda i medicinali per terapie avanzate immessi in commercio nell'Unione, tale adeguamento è previsto dall'articolo 5 del regolamento (CE) n. 1394/2007 del Parlamento europeo e del Consiglio ⁽¹⁾. Le linee guida della Commissione di cui all'articolo 5 del regolamento (CE) n. 1394/2007 dovrebbero altresì stabilire i requisiti in materia di buone prassi di fabbricazione dei medicinali sperimentali per terapie avanzate.
- (10) Per garantire la conformità ai principi e alle linee guida relativi alle buone prassi di fabbricazione dei medicinali sperimentali dovrebbero essere stabilite disposizioni riguardanti le ispezioni delle autorità competenti degli Stati membri. Gli Stati membri non dovrebbero essere tenuti a ispezionare sistematicamente i fabbricanti di medicinali sperimentali stabiliti in paesi terzi. La necessità di tali ispezioni dovrebbe essere stabilita secondo un approccio basato sul rischio; i fabbricanti dei paesi terzi dovrebbero essere tuttavia ispezionati perlomeno qualora vi sia il sospetto che i medicinali sperimentali non siano fabbricati applicando norme di qualità almeno equivalenti a quelle applicabili nell'Unione.
- (11) Gli ispettori dovrebbero tenere conto delle linee guida della Commissione relative alle buone prassi di fabbricazione dei medicinali sperimentali per uso umano. Per ottenere e conservare il mutuo riconoscimento dei risultati delle ispezioni nell'Unione e agevolare la collaborazione degli Stati membri dovrebbero essere elaborate, sotto forma di procedure, norme comunemente riconosciute per lo svolgimento delle ispezioni sulle buone prassi di fabbricazione dei medicinali sperimentali. Le linee guida della Commissione e tali procedure dovrebbe essere mantenute e aggiornate regolarmente, in funzione degli sviluppi tecnici e scientifici.
- (12) Nel corso delle ispezioni presso un sito gli ispettori dovrebbero verificare se esso rispetti le buone prassi di fabbricazione sia dei medicinali sperimentali sia dei medicinali autorizzati a essere immessi in commercio. Per tale motivo e al fine di garantire una vigilanza efficace, le procedure e le competenze per lo svolgimento di ispezioni intese a verificare il rispetto delle buone prassi di fabbricazione dei medicinali sperimentali per uso umano dovrebbero essere il più possibile in linea con quelle stabilite per i medicinali per uso umano.
- (13) Al fine di garantire che tali ispezioni siano efficaci gli ispettori dovrebbero essere debitamente autorizzati.
- (14) Gli Stati membri dovrebbero essere in grado di intervenire in caso di mancata conformità alle buone prassi di fabbricazione dei medicinali sperimentali per uso umano.
- (15) Le autorità competenti dovrebbero essere tenute a istituire sistemi di qualità al fine di garantire che le procedure di ispezione siano osservate e oggetto di un monitoraggio costante. Un sistema di qualità efficace dovrebbe prevedere una struttura organizzativa, processi e procedure chiari (comprese le procedure operative standard cui gli ispettori devono attenersi nello svolgimento dei loro compiti), una definizione esplicita dei doveri e delle responsabilità degli ispettori e obblighi di formazione continua, oltre a risorse adeguate e meccanismi opportuni per eliminare i casi di non conformità.
- (16) È opportuno che il presente regolamento si applichi a decorrere dalla data di applicazione della direttiva (UE) 2017/1572 della Commissione ⁽²⁾,

⁽¹⁾ Regolamento (CE) n. 1394/2007 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 13 novembre 2007, sui medicinali per terapie avanzate recante modifica della direttiva 2001/83/CE e del regolamento (CE) n. 726/2004 (GUL 324 del 10.12.2007, pag. 121).

⁽²⁾ Direttiva (UE) 2017/1572 della Commissione, del 15 settembre 2017, che integra la direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio per quanto concerne i principi e le linee guida relativi alle buone prassi di fabbricazione dei medicinali per uso umano (cfr. pag 44 della presente Gazzetta ufficiale).

HA ADOTTATO IL PRESENTE REGOLAMENTO:

CAPO I

DISPOSIZIONI GENERALI

Articolo 1

Oggetto

Il presente regolamento precisa i principi e le linee guida relativi alle buone prassi di fabbricazione dei medicinali sperimentali per uso umano la cui fabbricazione o importazione richiede l'autorizzazione di cui all'articolo 61, paragrafo 1, del regolamento (UE) n. 536/2014, e stabilisce le modalità di ispezione presso i fabbricanti per verificare il rispetto delle buone prassi di fabbricazione conformemente all'articolo 63, paragrafo 4, del medesimo regolamento.

Articolo 2

Definizioni

Ai fini del presente regolamento si intende per:

- 1) «fabbricante», qualunque persona impegnata in attività per le quali è necessaria un'autorizzazione a norma dell'articolo 61, paragrafo 1, del regolamento (UE) n. 536/2014;
- 2) «fabbricante di un paese terzo», qualunque persona stabilita in un paese terzo impegnata in operazioni di fabbricazione in tale paese terzo;
- 3) «fascicolo di specifica del prodotto», un fascicolo di riferimento contenente, o che fa riferimento a fascicoli contenenti, tutte le informazioni necessarie all'elaborazione di istruzioni scritte particolareggiate relative alla trasformazione, al confezionamento, al controllo della qualità, ai test e al rilascio dei lotti di un medicinale sperimentale, nonché alla certificazione dei lotti;
- 4) «convalida», l'atto di provare, conformemente ai principi relativi alle buone prassi di fabbricazione, che una procedura, un'operazione, un'attrezzatura, un materiale, un'attività o un sistema porta effettivamente ai risultati attesi.

CAPO II

BUONE PRASSI DI FABBRICAZIONE

Articolo 3

Conformità alle buone prassi di fabbricazione

1. Il fabbricante garantisce che le operazioni di fabbricazione siano effettuate conformemente alle buone prassi di fabbricazione dei medicinali sperimentali di cui al presente regolamento e oggetto dell'autorizzazione di cui all'articolo 61, paragrafo 1, del regolamento (UE) n. 536/2014.
2. Al momento dell'importazione di medicinali sperimentali il titolare dell'autorizzazione di cui all'articolo 61, paragrafo 1, del regolamento (UE) n. 536/2014 garantisce che i prodotti siano stati fabbricati applicando norme di qualità almeno equivalenti a quelle stabilite nel presente regolamento e nel regolamento (UE) n. 536/2014, e che il fabbricante di un paese terzo sia autorizzato o legittimato, conformemente alla legislazione di detto paese, a fabbricare questi medicinali sperimentali in tale paese terzo.

Articolo 4

Conformità all'autorizzazione alla sperimentazione clinica

1. Il fabbricante garantisce che tutte le operazioni di fabbricazione dei medicinali sperimentali siano effettuate conformemente alla documentazione e alle informazioni fornite dal promotore a norma dell'articolo 25 del regolamento (UE) n. 536/2014 e alla loro autorizzazione conformemente alla procedura di cui al capo II oppure, qualora la documentazione e le informazioni siano state successivamente modificate, al capo III del suddetto regolamento.
2. Il fabbricante riesamina regolarmente i propri metodi di fabbricazione alla luce del progresso scientifico e tecnico e dell'esperienza acquisita dal promotore in fase di sviluppo del medicinale sperimentale.

Il fabbricante informa il promotore del riesame dei metodi di fabbricazione.

Qualora in seguito a un riesame sia necessario modificare l'autorizzazione alla sperimentazione clinica, la domanda di modifica è presentata conformemente all'articolo 16 del regolamento (UE) n. 536/2014 se si tratta di una modifica sostanziale della sperimentazione clinica, mentre in caso di modifica non sostanziale, essa è effettuata conformemente all'articolo 81, paragrafo 9, del medesimo regolamento.

*Articolo 5***Sistema di qualità farmaceutica**

1. Il fabbricante istituisce, attua e mantiene procedure efficaci per garantire che i medicinali sperimentali siano della qualità richiesta per l'uso cui sono destinati. Tali procedure comprendono l'istituzione di buone prassi di fabbricazione e di un controllo della qualità.
2. La dirigenza e il personale dei vari dipartimenti partecipano all'istituzione del sistema di qualità farmaceutica.

*Articolo 6***Personale**

1. In ogni sito di fabbricazione il fabbricante dispone di sufficiente personale competente e in possesso di qualifiche idonee per garantire che i medicinali sperimentali siano della qualità richiesta per l'uso cui sono destinati.
2. I compiti del personale direttivo e di controllo, comprese le persone qualificate, responsabile dell'applicazione e dell'attuazione delle buone prassi di fabbricazione, sono definiti in appositi mansionari. I rapporti gerarchici sono stabiliti in un organigramma. Organigrammi e mansionari sono approvati conformemente alle procedure interne del fabbricante.
3. Al personale di cui al paragrafo 2 è conferita l'autorità necessaria per il corretto esercizio delle sue funzioni.
4. Il personale riceve una formazione iniziale e continua, che verte in particolare sui seguenti settori:
 - a) teoria e pratica della nozione di qualità farmaceutica;
 - b) buone prassi di fabbricazione.

Il fabbricante verifica l'efficacia della formazione.

5. Il fabbricante istituisce programmi in materia di igiene, comprensivi di procedure relative alla salute, alla prassi igienica e all'abbigliamento del personale. I programmi vengono adeguati alle operazioni di fabbricazione da svolgere. Il fabbricante garantisce che i programmi siano rispettati.

*Articolo 7***Locali e attrezzature**

1. Il fabbricante garantisce che l'ubicazione, la progettazione, la costruzione, la ristrutturazione e la manutenzione dei locali e delle attrezzature siano adeguate alle operazioni previste.
2. Il fabbricante garantisce che i locali e le attrezzature di fabbricazione siano disposti, progettati e utilizzati in modo da ridurre al minimo il rischio di errori e da permettere pulizia e manutenzione efficaci onde evitare contaminazioni, contaminazioni crociate e qualsiasi altro effetto negativo sulla qualità del medicinale sperimentale.
3. Il fabbricante garantisce che i locali e le attrezzature destinati a operazioni di fabbricazione essenziali per la qualità dei medicinali sperimentali siano oggetto di una qualifica e di una convalida adeguate.

*Articolo 8***Documentazione**

1. Il fabbricante istituisce e mantiene un sistema di documentazione in cui registrare le seguenti informazioni, se del caso tenendo conto delle attività svolte:
 - a) specifiche;
 - b) formule di fabbricazione;
 - c) informazioni in materia di trasformazione e confezionamento;

- d) procedure e protocolli, comprese le procedure relative alle operazioni e alle condizioni generali di fabbricazione;
- e) registrazioni, in particolare relative alle varie operazioni di fabbricazione svolte e ai lotti;
- f) accordi tecnici;
- g) certificati di analisi.

I documenti specifici di ogni medicinale sperimentale sono in linea con il corrispondente fascicolo di specifica del prodotto.

2. Il sistema di documentazione garantisce la qualità e l'integrità dei dati. La documentazione è chiara, veritiera e aggiornata.
3. Il fabbricante conserva il fascicolo di specifica del prodotto e la documentazione sui lotti per almeno cinque anni dal completamento o dalla sospensione dell'ultima sperimentazione clinica in cui il lotto è stato utilizzato.
4. Nel caso in cui la documentazione sia conservata attraverso sistemi di trattamento dei dati elettronici, fotografici o di altro tipo, il fabbricante convalida preventivamente tali sistemi per garantire che i dati siano adeguatamente conservati durante il periodo di cui al paragrafo 3. I dati memorizzati attraverso tali sistemi sono facilmente resi disponibili in forma leggibile.
5. I dati memorizzati in forma elettronica sono protetti contro l'accesso illecito, perdite o danneggiamenti dei dati attraverso tecniche quali la duplicazione, la produzione di copie di riserva e il trasferimento su altri sistemi di memorizzazione. Sono conservate le piste di controllo, vale a dire le registrazioni di tutte le pertinenti modifiche e cancellazioni di tali dati.
6. La documentazione è fornita all'autorità competente su sua richiesta.

Articolo 9

Produzione

1. Il fabbricante effettua le operazioni di produzione secondo istruzioni e procedure prestabilite.

Il fabbricante garantisce che siano destinate risorse adeguate e sufficienti ai controlli nel corso del processo e che tutte le deviazioni di processo e tutti i difetti di produzione siano documentati e accuratamente investigati.

2. Il fabbricante prende adeguati provvedimenti tecnici o organizzativi per evitare la contaminazione crociata e la miscelazione involontaria di sostanze. Particolare attenzione è prestata alla manipolazione dei medicinali sperimentali durante e dopo ogni operazione di mascheramento.
3. Il processo di fabbricazione è convalidato in tutti i suoi elementi, a seconda dei casi, tenendo conto della fase di sviluppo del prodotto.

Il fabbricante individua le fasi del processo che garantiscono la sicurezza dei soggetti, come la sterilizzazione, nonché l'affidabilità e la robustezza dei dati ottenuti dalla sperimentazione clinica. Tali fasi critiche del processo sono convalidate e sono regolarmente oggetto di nuova convalida.

Tutte le fasi di progettazione e sviluppo del processo di fabbricazione sono pienamente documentate.

Articolo 10

Controllo della qualità

1. Il fabbricante istituisce e mantiene un sistema di controllo della qualità, posto sotto l'autorità di una persona adeguatamente qualificata e indipendente dalla produzione.

Tale persona ha accesso a uno o più laboratori di controllo della qualità dotati di personale e strumenti adeguati per analizzare e testare le materie prime e i materiali per il confezionamento come pure per testare i medicinali sperimentali intermedi e finiti.

2. Il fabbricante garantisce che i laboratori di controllo della qualità siano conformi alle informazioni fornite nel fascicolo di domanda di cui all'articolo 25, paragrafo 1, del regolamento (UE) n. 536/2014, quale autorizzato dagli Stati membri.
3. In caso di importazione di medicinali sperimentali da paesi terzi il controllo analitico nell'Unione non è obbligatorio.

4. Durante il controllo finale del medicinale sperimentale finito e prima del rilascio il fabbricante tiene conto:
- dei risultati analitici;
 - delle condizioni di produzione;
 - dei risultati dei controlli nel corso del processo;
 - dell'esame dei documenti di fabbricazione;
 - della conformità del prodotto alle specifiche;
 - della conformità del prodotto all'autorizzazione alla sperimentazione clinica;
 - dell'esame del confezionamento definitivo.

Articolo 11

Conservazione di campioni utilizzati per il controllo della qualità

1. Il fabbricante conserva, per almeno due anni dal completamento o dalla sospensione dell'ultima sperimentazione clinica in cui il lotto è stato utilizzato, campioni sufficienti di ogni lotto di prodotto alla rinfusa, dei principali componenti del confezionamento utilizzati per ogni lotto di medicinale sperimentale finito e di ogni lotto di medicinale sperimentale finito.

Il fabbricante conserva, per almeno due anni dal rilascio del medicinale sperimentale, campioni delle materie prime utilizzate nel processo di fabbricazione, esclusi solventi, gas o acqua. Tale periodo può essere tuttavia abbreviato se il periodo di stabilità della materia prima, indicato nella specifica che la riguarda, è più breve.

In tutti i casi il fabbricante tiene i campioni a disposizione dell'autorità competente.

2. Su richiesta del fabbricante l'autorità competente può concedere una deroga al paragrafo 1 in relazione al campionamento e alla conservazione delle materie prime e di determinati prodotti fabbricati singolarmente o in piccole quantità, oppure qualora la loro conservazione sollevi particolari problemi.

Articolo 12

Responsabilità della persona qualificata

1. La persona qualificata di cui all'articolo 61, paragrafo 2, lettera b), del regolamento (UE) n. 536/2014, ha le seguenti responsabilità:

- qualora i medicinali sperimentali siano fabbricati nello Stato membro interessato, verificare che ogni lotto di produzione sia stato fabbricato e controllato conformemente ai requisiti in materia di buone prassi di fabbricazione dei medicinali sperimentali di cui al presente regolamento e alle informazioni fornite a norma dell'articolo 25 del regolamento (UE) n. 536/2014, tenendo conto delle linee guida di cui all'articolo 63, paragrafo 1, del medesimo regolamento;
- qualora i medicinali sperimentali siano fabbricati in un paese terzo, verificare che ogni lotto di produzione sia stato fabbricato e controllato conformemente a norme di qualità almeno equivalenti a quelle stabilite nel presente regolamento e alle informazioni fornite a norma dell'articolo 25 del regolamento (UE) n. 536/2014, tenendo conto delle linee guida di cui all'articolo 63, paragrafo 1, del medesimo regolamento.

La persona qualificata certifica, in un registro o in un documento equivalente previsto a tal fine, che ciascun lotto di fabbricazione è conforme ai requisiti di cui al paragrafo 1.

2. Il registro o il documento equivalente è aggiornato via via che le operazioni sono effettuate e resta a disposizione dell'autorità competente per almeno cinque anni dal completamento o dalla sospensione formale dell'ultima sperimentazione clinica in cui il lotto è stato utilizzato.

Articolo 13

Operazioni esternalizzate

1. Qualora un'operazione di fabbricazione o un'operazione ad essa collegata sia esternalizzata, tale esternalizzazione è oggetto di un contratto scritto.

2. Il contratto stabilisce chiaramente le responsabilità di ciascuna parte. Esso stabilisce che la parte affidataria è tenuta a seguire le buone prassi di fabbricazione e definisce il modo in cui la persona qualificata responsabile della certificazione di ciascun lotto deve esercitare le proprie funzioni.
3. Senza un'autorizzazione scritta del committente la parte affidataria non subappalta le operazioni che le sono state affidate in virtù del contratto.
4. La parte affidataria rispetta i principi e le linee guida relativi alle buone prassi di fabbricazione applicabili alle operazioni in questione e si sottopone alle ispezioni svolte dalle autorità competenti a norma dell'articolo 63, paragrafo 4, del regolamento (UE) n. 536/2014.

Articolo 14

Reclami, richiamo del prodotto e apertura del cieco in condizioni di emergenza

1. Il fabbricante, in collaborazione con il promotore, attua un sistema per registrare ed esaminare i reclami e un sistema efficace per richiamare rapidamente e in qualunque momento i medicinali sperimentali già immessi nella rete di distribuzione. Il fabbricante registra ed esamina ogni reclamo relativo a difetti e informa il promotore e l'autorità competente degli Stati membri interessati di tutti i difetti che potrebbero dar luogo a richiami o a limitazioni anomale delle forniture.

Sono identificati tutti i siti di sperimentazione e sono indicati, nella misura del possibile, i paesi di destinazione.

Nel caso di un medicinale sperimentale autorizzato il fabbricante, in collaborazione con il promotore, informa il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di tutti i difetti che potrebbero essere collegati a tale prodotto.

2. Qualora il protocollo di una sperimentazione clinica richieda il mascheramento dei medicinali sperimentali il fabbricante, in collaborazione con il promotore, attua una procedura di apertura rapida del cieco dei prodotti sottoposti a mascheramento, ove ciò sia necessario per consentirne rapidamente il richiamo di cui al paragrafo 1. Il fabbricante garantisce che l'identità del prodotto sottoposto a mascheramento sia rivelata solo nella misura del necessario.

Articolo 15

Autoispezione da parte del fabbricante

In seno al sistema di qualità farmaceutica il fabbricante svolge regolari ispezioni al fine di controllare l'applicazione e il rispetto delle buone prassi di fabbricazione. Egli adotta le necessarie azioni correttive e mette in atto le necessarie misure preventive.

Il fabbricante conserva le registrazioni di tutte le ispezioni e delle eventuali azioni correttive o misure preventive adottate successivamente.

Articolo 16

Medicinali sperimentali per terapie avanzate

I principi relativi alle buone prassi di fabbricazione vengono adeguati alle caratteristiche specifiche dei medicinali per terapie avanzate laddove questi siano utilizzati come medicinali sperimentali. I medicinali sperimentali che sono anche medicinali per terapie avanzate sono fabbricati conformemente alle linee guida di cui all'articolo 5 del regolamento (CE) n. 1394/2007.

CAPO III

ISPEZIONI

Articolo 17

Vigilanza tramite ispezione

1. Attraverso le regolari ispezioni di cui all'articolo 63, paragrafo 4, del regolamento (UE) n. 536/2014, gli Stati membri garantiscono che i titolari dell'autorizzazione di cui all'articolo 61, paragrafo 1, del medesimo regolamento rispettino i principi relativi alle buone prassi di fabbricazione di cui al presente regolamento e tengano conto delle linee guida di cui all'articolo 63, paragrafo 1, secondo comma, del regolamento (UE) n. 536/2014.

2. Fatti salvi gli accordi eventualmente conclusi tra l'Unione e i paesi terzi, un'autorità competente può richiedere che un fabbricante di un paese terzo si sottoponga all'ispezione di cui all'articolo 63, paragrafo 4, del regolamento (UE) n. 536/2014 e al presente regolamento. Il presente regolamento si applica, mutatis mutandis, a tali ispezioni nei paesi terzi.

3. Gli Stati membri svolgono ispezioni presso i fabbricanti dei paesi terzi al fine di garantire che i medicinali sperimentali importati nell'Unione siano fabbricati adottando norme di qualità almeno equivalenti a quelle stabilite nell'Unione.

Gli Stati membri non sono tenuti a ispezionare sistematicamente i fabbricanti di medicinali sperimentali stabiliti in paesi terzi. La necessità di tali ispezioni si basa su una valutazione dei rischi; tuttavia tali ispezioni sono effettuate perlomeno qualora gli Stati membri abbiano motivo di sospettare che le norme di qualità applicate nella fabbricazione dei medicinali sperimentali importati nell'Unione siano meno rigorose di quelle stabilite nel presente regolamento e nelle linee guida di cui all'articolo 63, paragrafo 1, secondo comma, del regolamento (UE) n. 536/2014.

4. Ove necessario le ispezioni possono essere svolte senza preavviso.

5. In seguito a un'ispezione l'ispettore redige un verbale di ispezione. Prima che l'autorità competente adotti il verbale, al fabbricante è data la possibilità di presentare osservazioni in merito ai risultati riportati nel verbale.

6. Qualora i risultati del verbale definitivo indichino che il fabbricante rispetta le buone prassi di fabbricazione dei medicinali sperimentali l'autorità competente rilascia al fabbricante, entro 90 giorni dall'ispezione, un certificato di buone prassi di fabbricazione.

7. L'autorità competente inserisce il certificato di buone prassi di fabbricazione da essa rilasciato nella banca dati dell'Unione di cui all'articolo 111, paragrafo 6, della direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio ⁽¹⁾.

8. Qualora l'esito dell'ispezione riveli che il fabbricante non rispetta le buone prassi di fabbricazione dei medicinali sperimentali l'autorità competente inserisce tale informazione nella banca dati dell'Unione di cui all'articolo 111, paragrafo 6, della direttiva 2001/83/CE.

9. Su domanda motivata l'autorità competente invia i verbali di ispezione di cui al paragrafo 5 in forma elettronica alle autorità competenti degli altri Stati membri o all'Agenzia europea per i medicinali («l'Agenzia»).

10. L'autorità competente inserisce le informazioni relative all'autorizzazione di cui all'articolo 61, paragrafo 1, del regolamento (UE) n. 536/2014 nella banca dati dell'Unione di cui all'articolo 111, paragrafo 6, della direttiva 2001/83/CE.

Articolo 18

Collaborazione e coordinamento delle ispezioni

Le autorità competenti collaborano tra di loro e con l'Agenzia in relazione alle ispezioni. Esse scambiano informazioni con l'Agenzia sia sulle ispezioni programmate sia su quelle svolte.

Articolo 19

Riconoscimento delle conclusioni delle ispezioni

1. Le conclusioni raggiunte nel verbale di ispezione di cui all'articolo 17, paragrafo 5, sono valide in tutto il territorio dell'Unione.

In circostanze eccezionali, qualora per motivi di salute pubblica un'autorità competente non sia in grado di riconoscere le conclusioni raggiunte a seguito di un'ispezione di cui all'articolo 63, paragrafo 4, del regolamento (UE) n. 536/2014, tale autorità competente ne informa tuttavia immediatamente la Commissione e l'Agenzia. L'Agenzia informa le altre autorità competenti interessate.

2. Quando è informata conformemente al paragrafo 1, secondo comma, la Commissione può, sentita l'autorità competente che non ha potuto accettare il verbale, chiedere all'ispettore che ha effettuato l'ispezione di effettuare una nuova ispezione. L'ispettore può essere accompagnato da due ispettori di altre autorità competenti estranee alla divergenza di pareri.

⁽¹⁾ Direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano (GUL 311 del 28.11.2001, pag. 67).

*Articolo 20***Autorizzazione degli ispettori**

1. L'autorità competente fornisce agli ispettori adeguati mezzi di identificazione.
2. Gli ispettori sono autorizzati:
 - a) ad accedere ai locali del fabbricante e ai laboratori di controllo della qualità che hanno effettuato controlli per il fabbricante a norma dell'articolo 10 e a ispezionare tali locali e laboratori;
 - b) a prelevare campioni anche ai fini di un'analisi indipendente da parte di un laboratorio ufficiale di controllo dei medicinali o da parte di un laboratorio designato a tal fine dallo Stato membro, e
 - c) ad esaminare tutti i documenti relativi all'oggetto dell'ispezione, fare copie delle registrazioni o dei documenti stampati, stampare le registrazioni elettroniche e fotografare i locali e le attrezzature del fabbricante.

*Articolo 21***Competenza e obblighi degli ispettori**

1. L'autorità competente garantisce che gli ispettori possiedano qualifiche, esperienza e conoscenze adeguate. In particolare, gli ispettori possiedono:
 - a) esperienza e conoscenza del processo ispettivo;
 - b) capacità di valutare in modo professionale la conformità ai requisiti in materia di buone prassi di fabbricazione;
 - c) capacità di applicare i principi della gestione dei rischi attinenti alla qualità;
 - d) conoscenza delle attuali tecnologie pertinenti per le ispezioni;
 - e) conoscenza delle attuali tecnologie per la fabbricazione dei medicinali sperimentali.
2. Le informazioni acquisite a seguito delle ispezioni rimangono riservate.
3. Le autorità competenti garantiscono che gli ispettori ricevano la formazione necessaria per conservare o migliorare le loro competenze. I loro bisogni formativi sono valutati regolarmente da persone addette a tale incarico.
4. L'autorità competente documenta le qualifiche, la formazione e l'esperienza di ciascun ispettore. Tali dati sono aggiornati periodicamente.

*Articolo 22***Sistema di qualità**

1. Le autorità competenti istituiscono, attuano e rispettano un sistema di qualità adeguatamente concepito destinato ai loro ispettori. Il sistema di qualità è opportunamente aggiornato.
2. Ciascun ispettore è informato delle procedure operative standard, come pure delle sue funzioni e responsabilità e dei requisiti in materia di formazione continua. Tali procedure sono aggiornate periodicamente.

*Articolo 23***Imparzialità degli ispettori**

L'autorità competente garantisce che gli ispettori siano esenti da qualsiasi indebito condizionamento che possa incidere sulla loro imparzialità e sul loro giudizio.

In particolare, gli ispettori sono indipendenti:

- a) dal promotore;
- b) dalla dirigenza e dal personale del sito di sperimentazione clinica;
- c) dagli sperimentatori coinvolti nelle sperimentazioni cliniche in cui sono utilizzati i medicinali sperimentali prodotti dal fabbricante ispezionato;
- d) dai finanziatori della sperimentazione clinica in cui è utilizzato il medicinale sperimentale;
- e) dal fabbricante.

Gli ispettori presentano annualmente una dichiarazione attestante i loro interessi finanziari in relazione alle parti ispezionate o altri rapporti intercorrenti con esse. In fase di assegnazione degli ispettori ad ispezioni specifiche l'autorità competente tiene conto di tale dichiarazione.

*Articolo 24***Accesso ai locali**

Il fabbricante consente agli ispettori di accedere ai suoi locali e alla sua documentazione in qualsiasi momento.

*Articolo 25***Sospensione o revoca dell'autorizzazione di fabbricazione**

Se un'ispezione rivela che il titolare di un'autorizzazione di cui all'articolo 61, paragrafo 1, del regolamento (UE) n. 536/2014 non rispetta le buone prassi di fabbricazione stabilite nel diritto dell'Unione, l'autorità competente può, con riguardo a tale fabbricante, sospendere la fabbricazione o le importazioni da paesi terzi di medicinali sperimentali per uso umano, oppure sospendere o revocare l'autorizzazione per una categoria di formulazioni o per tutte le formulazioni.

CAPO IV

DISPOSIZIONI FINALI*Articolo 26***Disposizione transitoria**

Gli Stati membri possono continuare ad applicare le misure nazionali di recepimento adottate a norma della direttiva 2003/94/CE della Commissione ⁽¹⁾ per la fabbricazione dei medicinali sperimentali utilizzati nelle sperimentazioni cliniche disciplinate dalla direttiva 2001/20/CE del Parlamento europeo e del Consiglio ⁽²⁾, conformemente alle disposizioni transitorie di cui all'articolo 98 del regolamento (UE) n. 536/2014.

*Articolo 27***Entrata in vigore**

Il presente regolamento entra in vigore il ventesimo giorno successivo alla pubblicazione nella *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea*.

Esso si applica a decorrere da sei mesi dopo la data di pubblicazione nella *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea* dell'avviso di cui all'articolo 82, paragrafo 3, del regolamento (UE) n. 536/2014, o dal 1° aprile 2018, qualora quest'ultima data sia successiva.

Il presente regolamento è obbligatorio in tutti i suoi elementi e direttamente applicabile in ciascuno degli Stati membri.

Fatto a Bruxelles, il 23 maggio 2017

Per la Commissione

Il presidente

Jean-Claude JUNCKER

⁽¹⁾ Direttiva 2003/94/CE della Commissione, dell'8 ottobre 2003, che stabilisce i principi e le linee direttrici delle buone prassi di fabbricazione relative ai medicinali per uso umano e ai medicinali per uso umano in fase di sperimentazione (GU L 262 del 14.10.2003, pag. 22).

⁽²⁾ Direttiva 2001/20/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 4 aprile 2001, concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative degli Stati membri relative all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione della sperimentazione clinica di medicinali ad uso umano (GU L 121 dell'1.5.2001, pag. 34).