

RICHTLIJNEN

RICHTLIJN (EU) 2017/1572 VAN DE COMMISSIE

van 15 september 2017

tot aanvulling van Richtlijn 2001/83/EG van het Europees Parlement en de Raad wat de beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen voor menselijk gebruik betreft

(Voor de EER relevante tekst)

DE EUROPESE COMMISSIE,

Gezien het Verdrag betreffende de werking van de Europese Unie,

Gezien Richtlijn 2001/83/EG van het Europees Parlement en de Raad van 6 november 2001 tot vaststelling van een communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor menselijk gebruik ⁽¹⁾, en met name artikel 47, eerste alinea,

Overwegende hetgeen volgt:

- (1) Richtlijn 2003/94/EG van de Commissie ⁽²⁾ is van toepassing op zowel geneesmiddelen voor menselijk gebruik als geneesmiddelen voor onderzoek voor menselijk gebruik.
- (2) De Commissie is ingevolge artikel 63, lid 1, van Verordening (EU) nr. 536/2014 van het Europees Parlement en de Raad ⁽³⁾ bevoegd een gedelegeerde handeling vast te stellen om de beginselen inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen voor onderzoek voor menselijk gebruik te specificeren. Daarom moeten de verwijzingen in Richtlijn 2003/94/EG naar geneesmiddelen voor onderzoek voor menselijk gebruik worden geschrapt.
- (3) De definitie van een farmaceutisch kwaliteitssysteem en enkele termen moeten worden aangepast aan internationale ontwikkelingen of aan het feitelijke gebruik van de termen door inspecteurs en fabrikanten.
- (4) Alle in de Unie vervaardigde of ingevoerde geneesmiddelen voor menselijk gebruik, met inbegrip van geneesmiddelen die voor uitvoer zijn bestemd, moeten worden vervaardigd overeenkomstig de beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij het vervaardigen. Om aan deze beginselen en richtsnoeren te kunnen voldoen, moet de fabrikant echter samenwerken met de houder van de vergunning voor het in de handel brengen, indien het niet om een en dezelfde rechtspersoon gaat. De verplichtingen die de fabrikant en de houder van de vergunning voor het in de handel brengen jegens elkaar hebben, moeten worden vastgelegd in een onderlinge technische overeenkomst.
- (5) De fabrikant van de geneesmiddelen moet erop toezien dat deze middelen geschikt zijn voor het beoogde doel, aan de voorschriften van de vergunning voor het in de handel brengen voldoen en patiënten niet aan risico's blootstellen doordat de kwaliteit ervan onvoldoende is. Om deze kwaliteitsdoelstelling op betrouwbare wijze te kunnen verwezenlijken, moet de fabrikant een volledig farmaceutisch kwaliteitssysteem ontwerpen en op de juiste wijze toepassen, dat goede praktijken bij het vervaardigen en het beheer van kwaliteitsrisico's omvat.
- (6) Om de naleving van de beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij het vervaardigen te waarborgen, moeten nadere regels voor de inspecties door de bevoegde autoriteiten en inzake bepaalde verplichtingen van de fabrikant worden vastgesteld.
- (7) Aangezien gewaarborgd moet worden dat alle geneesmiddelen die op het grondgebied van de EU beschikbaar zijn aan dezelfde kwaliteitsnormen voldoen, moeten geneesmiddelen die in de Unie worden ingevoerd, vervaardigd zijn volgens normen die ten minste gelijkwaardig zijn aan de normen voor goede praktijken bij het vervaardigen die in de Unie zijn vastgesteld.

⁽¹⁾ PB L 311 van 28.11.2001, blz. 67.

⁽²⁾ Richtlijn 2003/94/EG van de Commissie van 8 oktober 2003 tot vaststelling van de beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen voor menselijk gebruik en geneesmiddelen voor onderzoek voor menselijk gebruik (PB L 262 van 14.10.2003, blz. 22).

⁽³⁾ Verordening (EU) nr. 536/2014 van het Europees Parlement en de Raad van 16 april 2014 betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik en tot intrekking van Richtlijn 2001/20/EG (PB L 158 van 27.5.2014, blz. 1).

- (8) Om te garanderen dat de beginselen van goede praktijken bij het vervaardigen consistent worden toegepast, moeten fabrikanten van geneesmiddelen voor menselijk gebruik en inspecteurs rekening houden met de in artikel 47, tweede alinea, van Richtlijn 2001/83/EG bedoelde richtsnoeren. Voor geneesmiddelen voor geavanceerde therapie moeten echter de in artikel 5 van Verordening (EU) nr. 1394/2007 van het Europees Parlement en de Raad⁽¹⁾ bedoelde specifieke richtsnoeren worden toegepast. Er moeten beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen voor menselijk gebruik worden vastgesteld ten aanzien van kwaliteitsbewaking, personeel, bedrijfsruimten en uitrusting, documentatie, productie, kwaliteitscontrole, uitbesteding, klachten, het terugroepen van producten en zelfinspecties. De beginselen en richtsnoeren voor geneesmiddelen voor geavanceerde therapie moeten op basis van het risico worden aangepast aan de specifieke kenmerken van die middelen.
- (9) Aangezien veel bepalingen van Richtlijn 2003/94/EG moeten worden aangepast, moet die richtlijn voor de duidelijkheid worden vervangen.
- (10) De in deze richtlijn vervatte maatregelen zijn in overeenstemming met het advies van het Permanent Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik,

HEEFT DE VOLGENDE RICHTLIJN VASTGESTELD:

Artikel 1

Onderwerp

In deze richtlijn worden de beginselen en richtsnoeren vastgelegd inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen voor menselijk gebruik, voor de vervaardiging of invoer waarvan een vergunning als bedoeld in artikel 40 van Richtlijn 2001/83/EG vereist is.

Artikel 2

Definities

Voor de toepassing van deze richtlijn wordt verstaan onder:

1. „fabrikant”: elke persoon die werkzaamheden uitoefent waarvoor een vergunning als bedoeld in artikel 40, leden 1 en 3, van Richtlijn 2001/83/EG vereist is;
2. „farmaceutisch kwaliteitssysteem”: het geheel van regelingen die tot doel hebben te waarborgen dat geneesmiddelen de voor het beoogde gebruik vereiste kwaliteit hebben;
3. „goede praktijken bij het vervaardigen”: het deel van de kwaliteitsborging dat garandeert dat geneesmiddelen steeds worden vervaardigd, ingevoerd en gecontroleerd volgens kwaliteitsnormen die passen bij het beoogde gebruik ervan.

Artikel 3

Inspecties

1. De lidstaten waarborgen door middel van herhaalde inspecties als bedoeld in artikel 111, lid 1 bis), van Richtlijn 2001/83/EG dat de fabrikanten waaraan een vergunning overeenkomstig artikel 40, leden 1 en 3, van Richtlijn 2001/83/EG is verleend, de in deze richtlijn vastgestelde beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij het vervaardigen naleven.

De lidstaten houden tevens rekening met de door de Commissie gepubliceerde verzameling van procedures van de Unie voor inspecties en voor de uitwisseling van informatie.

2. Voor de uitlegging van de beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij het vervaardigen houden de fabrikanten en de bevoegde autoriteiten rekening met de in artikel 47, tweede alinea, van Richtlijn 2001/83/EG bedoelde gedetailleerde richtsnoeren. In het geval van geneesmiddelen voor geavanceerde therapie wordt rekening gehouden met de in artikel 5 van Verordening (EU) nr. 1394/2007 betreffende geneesmiddelen voor geavanceerde therapie bedoelde specifieke richtsnoeren inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen voor geavanceerde therapie.

⁽¹⁾ Verordening (EG) nr. 1394/2007 van het Europees Parlement en de Raad van 13 november 2007 betreffende geneesmiddelen voor geavanceerde therapie en tot wijziging van Richtlijn 2001/83/EG en Verordening (EG) nr. 726/2004 (PB L 324 van 10.12.2007, blz. 121).

3. De lidstaten zorgen ervoor dat in hun inspectiediensten een degelijk kwaliteitssysteem wordt opgezet en toegepast, waaraan het personeel en de leidinggevenden van die diensten voldoen. Het kwaliteitssysteem wordt zo nodig geactualiseerd.

Artikel 4

Naleving van de goede praktijken bij het vervaardigen

1. De lidstaten zien erop toe dat de fabrikanten de fabricagehandelingen verrichten in overeenstemming met de goede praktijken bij het vervaardigen en de vergunning voor de vervaardiging. Deze bepaling geldt ook voor geneesmiddelen die uitsluitend voor de uitvoer zijn bestemd.
2. Bij de invoer van geneesmiddelen uit derde landen zien de lidstaten erop toe dat bij de vervaardiging van de geneesmiddelen normen zijn toegepast die ten minste gelijkwaardig zijn aan die van de goede praktijken bij het vervaardigen die in de Unie zijn vastgesteld, en dat de geneesmiddelen zijn gefabriceerd door daartoe gemachtigde fabrikanten.

Artikel 5

Naleving van de vergunning voor het in de handel brengen

1. De lidstaten zien erop toe dat de fabrikanten alle fabricage- of invoerhandelingen voor geneesmiddelen die onder een vergunning voor het in de handel brengen vallen, uitvoeren overeenkomstig de informatie die in de aanvraag van die vergunning voor het in de handel brengen is vermeld.
2. De lidstaten verplichten de fabrikant op gezette tijden zijn fabricagemethoden te evalueren in het licht van de wetenschappelijke en technische vooruitgang.

Wanneer een wijziging van het dossier van de vergunning voor het in de handel brengen noodzakelijk is, vindt die wijziging plaats volgens de overeenkomstig artikel 23 ter van Richtlijn 2001/83/EG vastgestelde regelingen.

Artikel 6

Farmaceutisch kwaliteitssysteem

De lidstaten zien erop toe dat de fabrikanten een doeltreffend farmaceutisch kwaliteitssysteem opzetten, uitvoeren en handhaven, waarbij het hoger leidinggevend personeel en het personeel van de diverse diensten actief worden betrokken.

Artikel 7

Personeel

1. De fabrikant wordt verplicht op elke fabricage- of invoerlocatie over een voldoende aantal bekwame en toereikend gekwalificeerde personeelsleden te beschikken om aan de doelstelling van het farmaceutische kwaliteitssysteem te kunnen voldoen.
2. De taken van het leidinggevende en toezichthoudende personeel, met inbegrip van de in artikel 48 van Richtlijn 2001/83/EG bedoelde bevoegde personen, die voor de toepassing van de goede praktijken bij het vervaardigen verantwoordelijk zijn, worden in de functieomschrijvingen vastgesteld. De hiërarchische verhoudingen tussen deze personeelsleden worden in een organisatieschema vastgelegd. De organisatieschema's en taakomschrijvingen worden overeenkomstig de interne procedures van de fabrikant goedgekeurd.
3. Het in lid 2 bedoelde personeel moet over voldoende bevoegdheden beschikken om zijn verantwoordelijkheid naar behoren te kunnen uitoefenen.
4. Het personeel ontvangt een basisopleiding en nascholing, waarvan de doeltreffendheid wordt gecontroleerd, in het bijzonder in de theoretische en de praktische aspecten van de begrippen kwaliteitsborging en goede praktijken bij het vervaardigen.
5. Er worden op de te verrichten werkzaamheden afgestemde bedrijfshygiënische programma's opgesteld en in acht genomen. Deze programma's omvatten in het bijzonder procedures met betrekking tot de gezondheid, de hygiënische praktijk en de kleding van het personeel.

*Artikel 8***Bedrijfsruimten en uitrusting**

1. De fabrikant wordt verplicht erop toe te zien dat de bedrijfsruimten en fabricage-uitrusting zodanig worden geplaatst, ontworpen, gebouwd, ingericht en onderhouden dat de beoogde werkzaamheden op passende wijze kunnen worden uitgevoerd.
2. De lidstaten schrijven voor dat de bedrijfsruimten en fabricage-uitrusting zodanig worden gebouwd, ontworpen en gebruikt dat het risico van fouten zo veel mogelijk wordt beperkt en dat die doeltreffend gereinigd en onderhouden kunnen worden, teneinde besmetting, kruisbesmetting en, in het algemeen, alle nadelige gevolgen voor de kwaliteit van het geneesmiddel te voorkomen.
3. De bedrijfsruimten en de uitrusting die worden gebruikt voor fabricage- of invoerhandelingen die voor de kwaliteit van de geneesmiddelen van wezenlijk belang zijn, voldoen aan de passende kwalificaties en worden op passende wijze gevalideerd.

*Artikel 9***Documentatie**

1. De fabrikant wordt verplicht een documentatiesysteem op te zetten en bij te houden op basis van specificaties, voorschriften voor samenstelling, bereidings- en verpakkingsvoorschriften, procedures en gegevens betreffende de verschillende verrichte fabricagehandelingen. Het documentatiesysteem staat garant voor de kwaliteit en de integriteit van de gegevens. De documenten zijn duidelijk en foutloos en worden tevens bijgewerkt. Er worden van tevoren opgestelde procedures voor de algemene fabricagehandelingen en -omstandigheden, alsmede specifieke documenten voor de vervaardiging van elke afzonderlijke partij, ter beschikking gehouden. Met behulp van deze documenten moet het ontstaansverloop van elke partij kunnen worden nagegaan.

De fabrikant wordt verplicht documentatie die op een partij van een geneesmiddel betrekking heeft, tot ten minste één jaar na de vervaldatum van de partij of, indien dat langer is, tot ten minste vijf jaar na de in artikel 51, lid 3, van Richtlijn 2001/83/EG bedoelde verklaring te bewaren.

2. Wanneer in plaats van schriftelijke stukken elektronische, fotografische of andere gegevensverwerkingssystemen worden gebruikt, wordt de fabrikant verplicht eerst het systeem te valideren, door aan te tonen dat de gegevens gedurende de voorziene opslagperiode naar behoren worden opgeslagen. De in die systemen opgeslagen gegevens moeten gemakkelijk in leesbare vorm ter beschikking kunnen worden gesteld en worden op verzoek aan de bevoegde autoriteiten verstrekt. Elektronisch bewaarde gegevens worden beveiligd tegen onrechtmatige toegang en beschermd tegen verlies of beschadiging, bijvoorbeeld door middel van duplicering, back-ups of overbrenging op een ander opslagstelsel, en er worden controlesporen bijgehouden.

*Artikel 10***Productie**

1. De lidstaten zien erop toe dat de fabrikanten de verschillende productiehandelingen verrichten volgens tevoren opgestelde instructies en procedures en overeenkomstig de goede praktijken voor het vervaardigen. De fabrikant zorgt ervoor dat adequate en toereikende middelen beschikbaar zijn voor procesinterne controles. Alle afwijkingen van het proces en gebreken van producten worden gedocumenteerd en grondig onderzocht.
2. De fabrikant wordt verplicht passende technische en organisatorische maatregelen te nemen om kruisbesmetting en vermenging te voorkomen.
3. Elke nieuwe vervaardiging of ingrijpende wijziging in het fabricageproces van een geneesmiddel wordt gevalideerd. De kritieke fasen van de fabricageprocessen worden regelmatig opnieuw gevalideerd.

*Artikel 11***Kwaliteitscontrole**

1. De fabrikant wordt verplicht een systeem voor kwaliteitscontrole op te zetten en bij te houden, dat onder leiding staat van een persoon die de vereiste kwalificaties bezit en onafhankelijk van de fabricage is.

Die persoon beschikt over of heeft toegang tot een of meer laboratoria voor kwaliteitscontrole die over voldoende personeel beschikken en toereikend zijn uitgerust om het noodzakelijke onderzoek van en de noodzakelijke controle op de grondstoffen en de verpakkingsmaterialen alsmede de controle op de halffabricaten en afgewerkte geneesmiddelen te kunnen uitvoeren.

2. Voor geneesmiddelen, met inbegrip van geneesmiddelen die uit derde landen zijn ingevoerd, kan gebruik worden gemaakt van contractlaboratoria indien dat overeenkomstig artikel 12 van deze richtlijn en artikel 20, onder b), van Richtlijn 2001/83/EG is toegestaan.

3. Bij de laatste controle van het afgewerkte geneesmiddel voordat het voor verkoop of distributie wordt vrijgegeven, wordt in het systeem voor kwaliteitscontrole behalve met de analyseresultaten ook rekening gehouden met essentiële informatie als de omstandigheden tijdens de fabricage, de uitkomsten van procesinterne controles, het onderzoek van de fabricagedocumenten en de vraag of het geneesmiddel, met inbegrip van het uiteindelijk verpakte geneesmiddel, aan de specificaties voldoet.

4. Van elke partij afgewerkte geneesmiddelen worden tot ten minste één jaar na de vervaldatum monsters bewaard.

Monsters van de bij het fabricageproces gebruikte grondstoffen, met uitzondering van oplosmiddelen, gassen en water, worden tot ten minste twee jaar na de vrijgave van het geneesmiddel bewaard. Die periode kan korter zijn als in de desbetreffende specificatie een kortere houdbaarheidsperiode voor de stof is vermeld. Al deze monsters worden ter beschikking van de bevoegde autoriteiten gehouden.

Voor de bemonstering en bewaring van grondstoffen en bepaalde producten die afzonderlijk of in kleine hoeveelheden worden bereid of waarvan de opslag speciale moeilijkheden kan opleveren, kunnen andere voorwaarden met de bevoegde autoriteit worden overeengekomen.

Artikel 12

Uitbesteding

1. De lidstaten schrijven voor dat de uitbesteding van elke fabricage- of invoerhandeling of daarmee verband houdende handeling geschiedt bij een schriftelijk contract.

2. In het contract worden de verantwoordelijkheden van elke contractsluitende partij duidelijk aangegeven; in het bijzonder wordt bepaald dat de opdrachtnemer de goede praktijken bij het vervaardigen moet naleven en wordt vastgesteld op welke wijze de in artikel 48 van Richtlijn 2001/83/EG bedoelde bevoegde persoon die verantwoordelijk is voor het certificeren van elke partij, zijn taken moet vervullen.

3. De opdrachtnemer mag zonder schriftelijke toestemming van de uitbestedende contractsluitende partij geen aan hem krachtens het contract toevertrouwde werkzaamheden verder uitbesteden.

4. De opdrachtnemer moet voldoen aan de in de Unie vastgestelde beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij het vervaardigen die op de betrokken handelingen van toepassing zijn en onderwerpt zich aan inspecties door de bevoegde autoriteiten krachtens artikel 111 van Richtlijn 2001/83/EG.

Artikel 13

Klachten en terugroepen van geneesmiddelen

1. De lidstaten zien erop toe dat fabrikanten een systeem opzetten voor het registreren en beoordelen van klachten, alsmede een doeltreffend systeem om de geneesmiddelen die zich in het distributienet bevinden op elk ogenblik snel te kunnen terugroepen. De fabrikant registreert en onderzoekt alle klachten over gebreken. De fabrikant wordt verplicht de bevoegde autoriteit, en in voorkomend geval de houder van de vergunning voor het in de handel brengen, op de hoogte te brengen van elk gebrek dat het terugroepen of een buitengewone beperking van de levering van de geneesmiddelen tot gevolg zou kunnen hebben en geeft, voor zover mogelijk, ook de landen van bestemming aan.

2. Het terugroepen van geneesmiddelen geschiedt overeenkomstig de in artikel 123 van Richtlijn 2001/83/EG bedoelde voorschriften.

Artikel 14

Zelfinspectie

De fabrikant wordt verplicht in het kader van het farmaceutische kwaliteitssysteem geregeld zelfinspecties uit te voeren om toezicht te houden op de toepassing en de naleving van de goede praktijken bij het vervaardigen en eventueel noodzakelijke corrigerende en/of preventieve maatregelen voor te stellen. Er worden gegevens over die zelfinspecties en eventuele daarna genomen corrigerende maatregelen bijgehouden.

*Artikel 15***Intrekking van Richtlijn 2003/94/EG**

Richtlijn 2003/94/EG wordt ingetrokken met ingang van zes maanden na de datum van bekendmaking van de in artikel 82, lid 3, van Verordening (EU) nr. 536/2014 bedoelde mededeling in het *Publicatieblad van de Europese Unie* of met ingang van 1 april 2018, als dat later is.

Verwijzingen naar de ingetrokken richtlijn gelden als verwijzingen naar de onderhavige richtlijn en Gedelegeerde Verordening (EU) 2017/1569 ⁽¹⁾ van de Commissie en worden gelezen volgens de concordantietabel in de bijlage.

*Artikel 16***Omzetting**

1. De lidstaten dienen uiterlijk op [31 maart 2018] de nodige wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen vast te stellen en bekend te maken om aan deze richtlijn te voldoen. Zij delen de Commissie de tekst van die bepalingen onverwijld mede.

Zij passen die bepalingen toe vanaf zes maanden na de datum waarop de in artikel 82, lid 3, van Verordening (EU) nr. 536/2014 bedoelde mededeling in het *Publicatieblad van de Europese Unie* is bekendgemaakt of, als dat later is, vanaf 1 april 2018.

Wanneer de lidstaten die bepalingen aannemen, wordt in die bepalingen zelf of bij de officiële bekendmaking ervan naar deze richtlijn verwezen. De regels voor die verwijzing worden vastgesteld door de lidstaten.

2. De lidstaten delen de Commissie de tekst van de belangrijkste bepalingen van intern recht mede die zij op het onder deze richtlijn vallende gebied vaststellen.

*Artikel 17***Inwerkingtreding**

Deze richtlijn treedt in werking op de twintigste dag na die van de bekendmaking ervan in het *Publicatieblad van de Europese Unie*.

*Artikel 18***Adressaten**

Deze richtlijn is gericht tot de lidstaten.

Gedaan te Brussel, 15 september 2017.

Voor de Commissie
De voorzitter
Jean-Claude JUNCKER

⁽¹⁾ Gedelegeerde Verordening (EU) 2017/1569 van de Commissie van 23 mei 2017 tot aanvulling van Verordening (EU) nr. 536/2014 van het Europees Parlement en de Raad door specificatie van de beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen voor onderzoek voor menselijk gebruik en de regeling voor inspectie (Zie bladzijde 12 van dit Publicatieblad).

BIJLAGE

Concordantietabel

Richtlijn 2003/94/EG	Deze richtlijn	Gedelegeerde Verordening (EU) 2017/1569 van de Commissie tot aanvulling van Verordening (EU) nr. 536/2014 van het Europees Parlement en de Raad door specificatie van de beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen voor onderzoek voor menselijk gebruik en de regeling voor inspectie
Artikel 1	Artikel 1	Artikel 1
Artikel 2	Artikel 2	Artikel 2
Artikel 3	Artikel 3	—
Artikel 4	Artikel 4	Artikel 3
Artikel 5	Artikel 5	Artikel 4
Artikel 6	Artikel 6	Artikel 5, lid 1
Artikel 7	Artikel 7	Artikel 6
Artikel 8	Artikel 8	Artikel 7
Artikel 9	Artikel 9	Artikel 8
Artikel 10	Artikel 10	Artikel 9
Artikel 11	Artikel 11	Artikel 10
Artikel 12	Artikel 12	Artikel 13
Artikel 13	Artikel 13	Artikel 14
Artikel 14	Artikel 14	Artikel 15
Artikel 15	—	—
Artikel 16	—	—
Artikel 17	—	—
Artikel 18	—	—
Artikel 19	—	—