



Brussel, 23.5.2017
C(2017) 3368 final

GEDELEGEERDE VERORDENING (EU) .../... VAN DE COMMISSIE

van 23.5.2017

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

(Voor de EER relevante tekst)

TOELICHTING

1. ACHTERGROND VAN DE GEDELEGEERDE HANDELING

De nieuwe 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/EG¹ vervangt de huidige Richtlijn 2001/20/EG van het Europees Parlement en de Raad van 4 april 2001 betreffende de onderlinge aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen van de lidstaten inzake de toepassing van goede klinische praktijken bij de uitvoering van klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik².

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 gebruik³ heeft zowel betrekking op "gebruiksklare" geneesmiddelen voor menselijk gebruik als op geneesmiddelen voor onderzoek voor menselijk gebruik. Deze richtlijn zal niet van toepassing zijn op klinische proeven die overeenkomstig Verordening (EU) nr. 536/2014 worden uitgevoerd, en om te waarborgen dat voor die klinische proeven gebruikte geneesmiddelen voor onderzoek aan de vereiste kwaliteit voldoen, moeten nieuwe bepalingen inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen voor onderzoek voor menselijk gebruik worden vastgesteld.

Op grond van Verordening (EU) nr. 536/2014 moet de Commissie gedelegeerde handelingen vaststellen om de beginselen en richtsnoeren voor goede praktijken bij het vervaardigen en de regeling voor inspectie te specificeren teneinde de kwaliteit van geneesmiddelen voor onderzoek voor menselijk gebruik te waarborgen.

2. RAADPLEGING VOORAFGAAND AAN DE AANNEMING VAN DE HANDELING

Met het oog op de opstelling van deze gedelegeerde verordening heeft de Commissie op 1 december 2014 en 8 februari 2016 overleg gepleegd met de ad-hocgroep voor klinische proeven, die de deskundigengroep voor deze gedelegeerde verordening is. De ad-hocgroep voor klinische proeven is in april 2016 geraadpleegd via een schriftelijke procedure.

Voorts zijn in maart 2015 ook de deskundigen van de lidstaten voor goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen geraadpleegd in het kader van de Inspecteurswerkgroep voor goede fabricage- en distributiepraktijken.

Van 28 augustus tot en met 24 november 2015 heeft een openbare raadpleging plaatsgevonden, in het kader waarvan 26 reacties van organisaties van belanghebbenden, individuele ondernemingen, regionale autoriteiten en nationale bevoegde autoriteiten in en buiten Europa zijn ontvangen.

Van 13 januari tot en met 10 februari 2017 is via het portaal voor betere regelgeving een openbare raadpleging over het ontwerpvoorstel voor de verordening gehouden. De Europese Commissie heeft zes bijdragen ontvangen van belanghebbenden die

¹ PB L 158 van 27.5.2014, blz. 1.

² PB L 121 van 1.5.2001, blz. 34.

³ PB L 262 van 14.10.2003, blz. 22.

zowel de industrie als de regelgevende instanties vertegenwoordigen. Naar aanleiding van de ontvangen feedback zijn in de voorgestelde tekst kleine wijzigingen aangebracht om de verantwoordelijkheden van de opdrachtgever en de fabrikant verder te verduidelijken, in het bijzonder met betrekking tot de snelle opheffing van de blinding en de kwaliteitscontrole, de vereisten voor fabrikanten van geneesmiddelen voor onderzoek uit derde landen alsmede de aan het valideringsproces gestelde eisen.

3. JURIDISCHE ELEMENTEN VAN DE GEDELEGEERDE HANDELING

De rechtsgrondslag voor deze gedelegeerde verordening is artikel 63, lid 1, van Verordening (EU) nr. 536/2014.

Deze gedelegeerde verordening vormt een aanvulling op Verordening (EU) nr. 536/2014 doordat de beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen voor onderzoek voor menselijk gebruik en de regeling voor inspectie worden gespecificeerd.

GEDELEGEERDE VERORDENING (EU) .../... VAN DE COMMISSIE

van 23.5.2017

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

(Voor de EER relevante tekst)

DE EUROPESE COMMISSIE,

Gezien het Verdrag betreffende de werking van de Europese Unie,

Gezien 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/EG⁴, en met name artikel 63, lid 1,

Overwegende hetgeen volgt:

- (1) Door de goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen voor onderzoek voor menselijk gebruik wordt gewaarborgd dat de diverse charges van een en hetzelfde geneesmiddel voor onderzoek die in het kader van dezelfde of andere klinische proeven worden gebruikt met elkaar overeenstemmen, en tevens dat de wijzigingen die tijdens de ontwikkeling van een geneesmiddel voor onderzoek worden aangebracht, op passende wijze worden gedocumenteerd en gemotiveerd. De vervaardiging van geneesmiddelen voor onderzoek is problematischer dan de vervaardiging van toegelaten geneesmiddelen omdat er geen vaste procedures bestaan en er sprake is van een grote verscheidenheid in de opzet van klinische proeven en derhalve in het ontwerp van de verpakkingen. Dit is vaak te wijten aan de noodzaak van randomisering en van verhulling van de identiteit van de geneesmiddelen voor onderzoek ten behoeve van klinische proeven (blinding). De toxiciteit, de werkzaamheid en de mogelijke sensibiliserende eigenschappen van geneesmiddelen voor onderzoek voor menselijk gebruik zijn ten tijde van de proeven mogelijk niet geheel duidelijk, en de noodzaak om alle risico's van kruisbesmetting te minimaliseren weegt derhalve nog zwaarder dan bij toegelaten geneesmiddelen. Vanwege deze complexiteit moet voor de vervaardiging een zeer doeltreffend farmaceutisch kwaliteitssysteem worden ingevoerd.
- (2) Zowel voor geneesmiddelen die in de handel mogen worden gebracht als voor geneesmiddelen voor onderzoek liggen aan de goede praktijken bij het vervaardigen dezelfde beginselen ten grondslag. Beide soorten geneesmiddelen worden vaak op dezelfde locaties vervaardigd. Om die reden moeten de beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen voor onderzoek voor menselijk gebruik en die voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik zoveel mogelijk op elkaar worden afgestemd.

⁴ PB L 158 van 27.5.2014, blz. 1.

- (3) Op grond van artikel 61, lid 5, van Verordening (EU) nr. 536/2014 is voor bepaalde processen geen vergunning als bedoeld in lid 1 van dat artikel vereist. Volgens artikel 63, lid 2, van die verordening zijn de goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen voor onderzoek niet op die processen van toepassing.
- (4) De fabrikant kan alleen in overeenstemming met de goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen voor onderzoek handelen als hij met de opdrachtgever samenwerkt. Evenzo kan de opdrachtgever alleen aan de vereisten van Verordening (EU) nr. 536/2014 voldoen als hij met de fabrikant samenwerkt. Als de fabrikant en de opdrachtgever verschillende juridische entiteiten zijn, moeten hun verplichtingen jegens elkaar worden nader worden omschreven in een tussen hen gesloten technische overeenkomst. Een dergelijke overeenkomst moet voorzien in de uitwisseling van inspectieverslagen en van informatie over kwaliteitskwesaties.
- (5) Bij de vervaardiging van geneesmiddelen voor onderzoek die in de Unie worden ingevoerd, moeten kwaliteitsnormen worden toegepast die ten minste gelijkwaardig zijn aan die welke in de Unie gelden. Daarom mogen in de Unie alleen geneesmiddelen worden ingevoerd die worden vervaardigd door een fabrikant uit een derde land die daartoe op grond van de wettelijke voorschriften van het land van vestiging bevoegd is of over een vergunning beschikt.
- (6) Alle fabrikanten moeten voor hun fabricage- of invoerhandelingen een doeltreffend kwaliteitsborgingssysteem toepassen. Een dergelijk systeem kan slechts doeltreffend zijn wanneer een farmaceutisch kwaliteitssysteem wordt ingevoerd. Goede documentatie vormt een essentieel onderdeel van een kwaliteitsborgingssysteem. Met behulp van het documentatiesysteem van de fabrikanten moeten het ontstaansverloop van elke charge en alle tijdens de ontwikkeling van een geneesmiddel voor onderzoek aangebrachte wijzigingen kunnen worden nagegaan.
- (7) Er moeten beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen voor onderzoek worden vastgesteld ten aanzien van kwaliteitsbeheer, personeel, bedrijfsruimten, uitrusting, documentatie, productie, kwaliteitscontrole, uitbesteding, klachten en het terugroepen van geneesmiddelen, en zelfinspectie.
- (8) Het is passend een productdossier voor te schrijven waarin alle essentiële referentiedocumenten worden gebundeld en opgenomen teneinde te waarborgen dat de geneesmiddelen voor onderzoek volgens de desbetreffende goede praktijken bij het vervaardigen en overeenkomstig de vergunning voor een klinische proef worden vervaardigd.
- (9) Vanwege de bijzondere eigenschappen van geneesmiddelen voor onderzoek voor geavanceerde therapie moeten de bepalingen inzake goede praktijken bij het vervaardigen op die geneesmiddelen worden afgestemd, in overeenstemming met een risicogebaseerde benadering. Artikel 5 van Verordening (EG) nr. 1394/2007 van het Europees Parlement en de Raad⁵ voorziet in een dergelijke aanpassing wat de in de Unie in de handel gebrachte geneesmiddelen voor geavanceerde therapie betreft. De in dat artikel genoemde richtsnoeren van de Commissie moeten ook aangeven welke vereisten inzake goede praktijken bij het vervaardigen op geneesmiddelen voor onderzoek voor geavanceerde therapie van toepassing zijn.

⁵ 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).

- (10) Om de naleving van de beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen voor onderzoek te waarborgen, moeten bepalingen worden vastgesteld inzake inspecties door de bevoegde autoriteiten van de lidstaten. De lidstaten moeten niet verplicht worden stelselmatig inspecties bij fabrikanten van geneesmiddelen voor onderzoek uit derde landen uit te voeren. De noodzaak van dergelijke inspecties moet worden vastgesteld aan de hand van een risicogebaseerde benadering, maar fabrikanten uit derde landen moeten hoe dan ook aan een inspectie worden onderworpen wanneer er een vermoeden bestaat dat bij de vervaardiging van de geneesmiddelen voor onderzoek geen kwaliteitsnormen worden toegepast die ten minste gelijkwaardig zijn aan die welke in de Unie gelden.
- (11) De inspecteurs moeten de richtsnoeren van de Commissie inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen voor onderzoek voor menselijk gebruik in acht nemen. Met het oog op blijvende wederzijdse erkenning van de resultaten van inspecties in de Unie en een gemakkelijkere samenwerking tussen de lidstaten moeten algemeen erkende normen voor het uitvoeren van inspecties inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen voor onderzoek worden ontwikkeld in de vorm van procedures. De richtsnoeren van de Commissie en deze procedures moeten worden gehandhaafd en regelmatig worden bijgewerkt in het licht van de technische en wetenschappelijke ontwikkelingen.
- (12) Tijdens de inspecties ter plaatse moeten de inspecteurs controleren of voor een locatie de goede praktijken bij het vervaardigen van zowel geneesmiddelen voor onderzoek als geneesmiddelen die in de handel mogen worden gebracht, worden toegepast. Om die reden, en teneinde een doeltreffend toezicht te waarborgen, moeten de procedures en bevoegdheden voor het uitvoeren van inspecties waarmee moet worden nagegaan of de goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen voor onderzoek voor menselijk gebruik worden toegepast, zoveel mogelijk worden afgestemd op die voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik.
- (13) Om ervoor te zorgen dat de inspecties doeltreffend zijn, moeten de inspecteurs passende bevoegdheden krijgen.
- (14) De lidstaten moeten in staat worden gesteld maatregelen te treffen wanneer de goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen voor onderzoek voor menselijk gebruik niet worden nageleefd.
- (15) De bevoegde autoriteiten moeten kwaliteitssystemen opzetten om ervoor te zorgen dat de inspectieprocedures in acht worden genomen en voortdurend worden gemonitord. Een goed functionerend kwaliteitssysteem moet bestaan uit een organisatorische structuur, duidelijke processen en procedures, met inbegrip van de standaardwerkvoorschriften die de inspecteurs bij hun werkzaamheden dienen te volgen, een duidelijke beschrijving van de taken en verantwoordelijkheden van de inspecteurs en van de permanente opleidingseisen, alsmede passende middelen en mechanismen om de voorschriften te doen naleven.
- (16) Deze verordening moet van toepassing zijn met ingang van dezelfde datum als Richtlijn (EU) .../... van de Commissie⁶,

⁶ [Richtlijn (EU).../... van de Commissie 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 (PB ...)].

HEEFT DE VOLGENDE VERORDENING VASTGESTELD:

HOOFDSTUK I

ALGEMENE BEPALINGEN

Artikel 1

Onderwerp

Deze verordening specificceert de beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen voor onderzoek voor menselijk gebruik voor de vervaardiging en invoer waarvan een vergunning als bedoeld in artikel 61, lid 1, van Verordening (EU) nr. 536/2014 is vereist, en stelt voorschriften vast voor inspecties bij de fabrikanten met het oog op naleving van de goede praktijken bij het vervaardigen overeenkomstig artikel 63, lid 4, van die verordening.

Artikel 2

Definities

Voor de toepassing van deze verordening wordt verstaan onder:

- 1) "fabrikant": elke persoon die werkzaamheden uitoefent waarvoor een vergunning overeenkomstig artikel 61, lid 1, van Verordening (EU) nr. 536/2014 is vereist;
- 2) "fabrikant uit een derde land": elke persoon die gevestigd is in een derde land en aldaar fabricagehandelingen verricht;
- 3) "productdossier": een referentiedossier dat alle informatie bevat die nodig is voor het opstellen van gedetailleerde schriftelijke instructies inzake de verwerking, de verpakking, de kwaliteitscontrole, het testen en de vrijgave van charges van een geneesmiddel voor onderzoek, alsmede voor het certificeren van charges, of waarin verwijzingen zijn opgenomen naar dossiers die dergelijke informatie bevatten;
- 4) "validering": handeling om te bewijzen, in overeenstemming met de beginselen van goede praktijken bij het vervaardigen, dat een procedure, proces, uitrusting, materiaal, activiteit of systeem daadwerkelijk tot de verwachte resultaten leidt.

HOOFDSTUK II

GOEDE PRAKTIJKEN BIJ HET VERVAARDIGEN

Artikel 3

Naleving van goede praktijken bij het vervaardigen

1. De fabrikant ziet erop toe dat de fabricagehandelingen worden verricht in overeenstemming met de in deze verordening omschreven goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen voor onderzoek en dat een vergunning als bedoeld in artikel 61, lid 1, van Verordening (EU) nr. 536/2014 is toegekend.
2. Bij de invoer van geneesmiddelen voor onderzoek ziet de houder van de vergunning als bedoeld in artikel 61, lid 1, van Verordening (EU) nr. 536/2014 erop toe dat bij de vervaardiging van geneesmiddelen voor onderzoek kwaliteitsnormen zijn toegepast die ten minste gelijkwaardig zijn aan die welke in de onderhavige verordening en in Verordening (EU) nr. 536/2014 zijn vastgesteld, en dat de fabrikant uit een derde land op grond van de wettelijke voorschriften van dat land bevoegd is of over een

vergunning beschikt om die geneesmiddelen voor onderzoek in dat derde land te vervaardigen.

Artikel 4

Naleving van de toelating van een klinische proef

1. De fabrikant ziet erop toe dat alle fabricagehandelingen voor geneesmiddelen voor onderzoek worden verricht in overeenstemming met de door de opdrachtgever overeenkomstig artikel 25 van Verordening (EU) nr. 536/2014 verstrekte documentatie en informatie alsmede in overeenstemming met de overeenkomstig de procedure van hoofdstuk II of, in het geval van latere wijziging van de documentatie en informatie, van hoofdstuk III van bovengenoemde Verordening (EU) nr. 536/2014 verleende toelating.
2. De fabrikant evalueert op gezette tijden zijn fabricagemethoden in het licht van de wetenschappelijke en technische vooruitgang en van de ervaring die door de opdrachtgever tijdens de ontwikkeling van het geneesmiddel voor onderzoek is opgedaan.

De fabrikant stelt de opdrachtgever in kennis van zijn evaluaties van de fabricagemethoden.

Indien de toelating van een klinische proef naar aanleiding van een evaluatie moet worden gewijzigd, wordt overeenkomstig artikel 16 van Verordening (EU) nr. 536/2014 een aanvraag voor wijziging ingediend wanneer het een substantiële wijziging van de klinische proef betreft, of wordt de toelating in overeenstemming met artikel 81, lid 9, van die verordening gewijzigd wanneer het niet een substantiële wijziging van de klinische proef betreft.

Artikel 5

Farmaceutisch kwaliteitssysteem

1. De fabrikant draagt zorg voor het opzetten, uitvoeren en handhaven van doeltreffende regelingen waarmee moet worden gewaarborgd dat de geneesmiddelen voor onderzoek de voor het beoogde gebruik vereiste kwaliteit hebben. Die regelingen omvatten de invoering van goede praktijken bij het vervaardigen alsmede een kwaliteitscontrole.
2. Het hoger leidinggevend personeel en het personeel van de diverse diensten participeren in de oprichting van het farmaceutische kwaliteitssysteem.

Artikel 6

Personeel

1. Op elke fabricagelocatie beschikt de fabrikant over voldoende bekwame en toereikend gekwalificeerde personeelsleden om te waarborgen dat de geneesmiddelen voor onderzoek de voor het beoogde gebruik vereiste kwaliteit hebben.
2. De taken van het leidinggevende en toezichhoudende personeel, met inbegrip van de 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. Het organisatieschema en de functieomschrijvingen worden overeenkomstig de interne procedures van de fabrikant goedgekeurd.

3. Het in lid 2 bedoelde personeel beschikt over voldoende bevoegdheden om zijn verantwoordelijkheid naar behoren te kunnen uitoefenen.
4. Het personeel ontvangt een basisopleiding en nascholing, in het bijzonder op de volgende gebieden:
 - a) theoretische en praktische aspecten van het begrip farmaceutische kwaliteit;
 - b) goede praktijken bij het vervaardigen.

De fabrikant gaat na of de basisopleiding en de nascholing doeltreffend zijn.

5. De fabrikant stelt bedrijfshygiënische programma's op, met inbegrip van procedures met betrekking tot de gezondheid, de hygiënische praktijk en de kleding van het personeel. De programma's worden afgestemd op de te verrichten fabricagehandelingen. De fabrikant ziet erop toe dat de programma's worden nageleefd.

Artikel 7

Bedrijfsruimten en uitrusting

1. De fabrikant ziet erop toe dat de bedrijfsruimten en de fabricage-uitrusting zodanig worden geplaatst, ontworpen, gebouwd, ingericht en onderhouden dat de beoogde werkzaamheden op passende wijze kunnen worden uitgevoerd.
2. De fabrikant ziet erop toe dat de bedrijfsruimten en de 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 voor onderzoek te voorkomen.
3. De fabrikant ziet erop toe dat de bedrijfsruimten en de uitrusting die worden gebruikt voor fabricagehandelingen die voor de kwaliteit van de geneesmiddelen voor onderzoek van wezenlijk belang zijn, aan de passende kwalificaties voldoen en op passende wijze worden gevalideerd.

Artikel 8

Documentatie

1. De fabrikant draagt zorg voor het opzetten en bijhouden van een documentatiesysteem waarin de volgende informatie wordt geregistreerd, in voorkomend geval rekening houdend met de verrichte werkzaamheden:
 - a) specificaties;
 - b) voorschriften voor samenstelling;
 - c) bereidings- en verpakkingsvoorschriften;
 - d) procedures en protocollen, met inbegrip van procedures voor de algemene fabricagehandelingen en -omstandigheden;
 - e) gegevens betreffende met name de verschillende verrichte fabricagehandelingen en chargebereidingsprotocollen;
 - f) technische overeenkomsten;

g) analysecertificaten.

De voor een geneesmiddel voor onderzoek specifieke documenten moeten in overeenstemming met het desbetreffende productdossier zijn.

2. Het documentatiesysteem staat garant voor de kwaliteit en de integriteit van de gegevens. De documenten zijn duidelijk en foutloos en worden actueel gehouden.
3. De fabrikant bewaart het productdossier en de op een charge betrekking hebbende documentatie tot ten minste vijf jaar na de voltooiing of stopzetting van de laatste klinische proef waarvoor de charge is gebruikt.
4. Wanneer de documentatie wordt opgeslagen met behulp van elektronische, fotografische of andere gegevensverwerkingssystemen, valideert de fabrikant het systeem eerst om ervoor te zorgen dat de gegevens gedurende de in lid 3 bepaalde periode naar behoren kunnen worden opgeslagen. De in die systemen opgeslagen gegevens moeten gemakkelijk in leesbare vorm ter beschikking kunnen worden gesteld.
5. Elektronisch opgeslagen gegevens worden beveiligd tegen onrechtmatige toegang en beschermd tegen verlies of beschadiging, bijvoorbeeld door middel van duplicering, maken van een back-upbestand of overzetten naar een ander opslagsysteem. Er wordt een audit trail, in de vorm van registers met alle relevante wijzigingen en schrappingen van die gegevens, bijgehouden.
6. De documentatie wordt op verzoek aan de bevoegde autoriteit verstrekt.

Artikel 9 **Productie**

1. De fabrikant verricht de productiehandelingen volgens tevoren opgestelde instructies en procedures.

De fabrikant zorgt ervoor dat adequate en toereikende middelen beschikbaar zijn voor de in-procescontroles, en dat alle afwijkingen van het proces en gebreken van producten worden gedocumenteerd en grondig onderzocht.

2. De fabrikant neemt passende technische of organisatorische maatregelen om kruisbesmetting en onopzettelijke vermenging van stoffen te voorkomen. Er wordt in het bijzonder aandacht besteed aan activiteiten met geneesmiddelen voor onderzoek gedurende en na iedere blinderende bewerking.
3. Het fabricageproces wordt, voor zover dit passend is gezien de fase van productontwikkeling, volledig gevalideerd.

De fabrikant bepaalt welke fasen van het proces garant staan voor de veiligheid van de proefpersoon, zoals sterilisatie, alsmede voor de betrouwbaarheid en robuustheid van de in het kader van de klinische proef gegenereerde gegevens. Die kritieke fasen van het proces worden gevalideerd en regelmatig opnieuw gevalideerd.

Alle fasen van het ontwerp en van de ontwikkeling van het fabricageproces worden volledig gedocumenteerd.

Artikel 10
Kwaliteitscontrole

1. De fabrikant draagt zorg voor het opzetten en bijhouden van een systeem voor kwaliteitscontrole, dat onder leiding staat van een persoon die de vereiste kwalificaties bezit en onafhankelijk van de fabricage is.

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

2. De fabrikant ziet erop toe dat de laboratoria voor kwaliteitscontrole voldoen aan de informatie in het in artikel 25, lid 1, van Verordening (EU) nr. 536/2014 bedoelde aanvraagdossier zoals dat door de lidstaten is goedgekeurd.
3. Wanneer geneesmiddelen voor onderzoek uit derde landen worden ingevoerd, is analytische controle in de Unie niet verplicht.
4. Bij de laatste controle van het gebruiksklare geneesmiddel voor onderzoek vóór de vrijgifte ervan door de fabrikant houdt de fabrikant rekening met:
 - a) de analyseresultaten;
 - b) de omstandigheden tijdens de fabricage;
 - c) de uitkomsten van de in-procescontroles;
 - d) het onderzoek van de fabricagedocumenten;
 - e) de overeenstemming van het geneesmiddel voor onderzoek met de gestelde specificaties;
 - f) de overeenstemming van het geneesmiddel voor onderzoek met de toelating van een klinische proef;
 - g) het onderzoek van de gebruiksklare eindverpakking.

Artikel 11
Bewaring van voor kwaliteitscontrole gebruikte monsters

1. De fabrikant bewaart tot ten minste twee jaar na de voltooiing of stopzetting van de laatste klinische proef waarvoor de charge is gebruikt voldoende monsters van elke charge van de onverpakte hoeveelheid bereide geneesmiddelen, van belangrijke verpakkingsmaterialen die zijn gebruikt voor elke charge gebruiksklare geneesmiddelen voor onderzoek en van elke charge gebruiksklare geneesmiddelen voor onderzoek.

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 voor onderzoek door de fabrikant bewaard. Deze periode kan evenwel korter zijn als in de desbetreffende specificatie een kortere houdbaarheidsperiode voor de grondstof is vermeld.

In alle gevallen worden de monsters door de fabrikant ter beschikking van de bevoegde autoriteit gehouden.

2. Op verzoek van de fabrikant kan de bevoegde autoriteit toestaan dat wat de bemonstering en bewaring betreft voor grondstoffen alsmede voor bepaalde geneesmiddelen die afzonderlijk of in kleine hoeveelheden worden vervaardigd of waarvan de opslag speciale moeilijkheden kan opleveren, wordt afgeweken van het bepaalde in lid 1.

Artikel 12

Verantwoordelijkheden van de bevoegde persoon

1. De in artikel 61, lid 2, onder b), van Verordening (EU) nr. 536/2014 bedoelde bevoegde persoon heeft als taak:
 - a) wanneer het in de betrokken lidstaat vervaardigde geneesmiddelen voor onderzoek betreft, na te gaan of elke productiecharge is vervaardigd en gecontroleerd overeenkomstig de in de onderhavige verordening vastgestelde vereisten inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen voor onderzoek en de op basis van artikel 25 van Verordening (EU) nr. 536/2014 verstrekte informatie, met inachtneming van de richtsnoeren als bedoeld in artikel 63, lid 1, van laatstgenoemde verordening;
 - b) wanneer het in een derde land vervaardigde geneesmiddelen voor onderzoek betreft, na te gaan of elke productiecharge is vervaardigd en gecontroleerd in overeenstemming met kwaliteitsnormen die ten minste gelijkwaardig zijn aan die welke in de onderhavige verordening zijn vastgesteld en de op basis van artikel 25 van Verordening (EU) nr. 536/2014 verstrekte informatie, met inachtneming van de richtsnoeren als bedoeld in artikel 63, lid 1, van laatstgenoemde verordening.

De bevoegde persoon verklaart in een daartoe bestemd register of gelijkwaardig document dat elke productiecharge voldoet aan de vereisten van lid 1.

2. Het register of gelijkwaardige document wordt bij iedere handeling bijgehouden en tot ten minste vijf jaar na de voltooiing of formele stopzetting van de laatste klinische proef waarvoor de charge geneesmiddelen is gebruikt ter beschikking van de bevoegde autoriteit gehouden.

Artikel 13

Uitbesteding

1. De uitbesteding van een fabricagehandeling of een met de fabricage verband houdende handeling geschiedt bij een schriftelijk contract.
2. In het contract worden de verantwoordelijkheden van elke contractsluitende partij duidelijk vastgelegd. In het contract wordt voorzien in een verplichting voor de contractsluitende partij waaraan de handelingen worden uitbesteed, om de goede praktijken bij het vervaardigen na te leven, en wordt vastgesteld op welke wijze de bevoegde persoon die verantwoordelijk is voor het certificeren van elke charge geneesmiddelen zijn taken moet vervullen.
3. De contractsluitende partij waaraan de handelingen worden uitbesteed, mag zonder schriftelijke toestemming van de uitbestedende contractsluitende partij geen aan haar krachtens het contract toevertrouwde handelingen verder uitbesteden.
4. De contractsluitende partij waaraan de handelingen worden uitbesteed, moet voldoen aan de 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 als bedoeld in artikel 63, lid 4, van Verordening (EU) nr. 536/2014.

Artikel 14

Klachten, terugroepen van geneesmiddelen en opheffen van blindering in noodgevallen

1. De fabrikant zet in samenwerking met de opdrachtgever een systeem op voor het registreren en beoordelen van klachten, alsmede een doeltreffend systeem om de geneesmiddelen voor onderzoek die zich reeds in het distributienet bevinden op elk ogenblik snel te kunnen terugroepen. De fabrikant registreert en onderzoekt alle klachten over gebreken en brengt de opdrachtgever en de bevoegde autoriteit van de betrokken lidstaten op de hoogte van elk gebrek dat het terugroepen of een buitengewone beperking van de levering van de geneesmiddelen tot gevolg zou kunnen hebben.

Alle locaties waar de proeven plaatsvinden worden vermeld en voor zover mogelijk worden ook de landen van bestemming aangegeven.

In het geval van een toegelaten geneesmiddel voor onderzoek brengt de fabrikant in samenwerking met de opdrachtgever de houder van de vergunning voor het in de handel brengen op de hoogte van elk gebrek dat met dat geneesmiddel verband zou kunnen houden.

2. Wanneer het protocol van een klinische proef de blindering van geneesmiddelen voor onderzoek voorschrijft, stelt de fabrikant in overleg met de opdrachtgever een procedure in om de blindering van geneesmiddelen snel te kunnen opheffen indien dat noodzakelijk is om de geneesmiddelen snel te kunnen terugroepen zoals bedoeld in lid 1. De fabrikant ziet erop toe dat de identiteit van het geblindeerde geneesmiddel alleen bekend wordt voor zover dat noodzakelijk is.

Artikel 15

Zelfinspectie door de fabrikant

De fabrikant voert geregeld inspecties uit in het kader van het farmaceutische kwaliteitssysteem om toezicht te houden op de toepassing en de naleving van de goede praktijken bij het vervaardigen. Hij neemt alle noodzakelijke corrigerende en preventieve maatregelen.

De fabrikant houdt gegevens over die inspecties en alle latere corrigerende of preventieve maatregelen bij.

Artikel 16

Geneesmiddelen voor onderzoek voor geavanceerde therapie

De beginselen van goede praktijken bij het vervaardigen worden afgestemd op de specifieke eigenschappen van de geneesmiddelen voor geavanceerde therapie wanneer die als geneesmiddelen voor onderzoek worden gebruikt. Geneesmiddelen voor onderzoek die tegelijkertijd geneesmiddelen voor geavanceerde therapie zijn, worden vervaardigd overeenkomstig de richtsnoeren als bedoeld in artikel 5 van Verordening (EG) nr. 1394/2007.

HOOFDSTUK III

INSPECTIES

Artikel 17

Toezicht door inspectie

1. De lidstaten zien er door middel van regelmatige inspecties als bedoeld in artikel 63, lid 4, van Verordening (EU) nr. 536/2014 op toe dat de houders van een vergunning als bedoeld in artikel 61, lid 1, van die verordening de in de onderhavige verordening vastgelegde beginselen van goede praktijken bij het vervaardigen naleven en de richtsnoeren als bedoeld in artikel 63, lid 1, tweede alinea, van Verordening (EU) nr. 536/2014 in acht nemen.
2. Onverminderd eventuele regelingen tussen de Unie en een derde land kan een bevoegde autoriteit een fabrikant uit een derde land verzoeken zich aan een in artikel 63, lid 4, van Verordening (EU) nr. 536/2014 en in de onderhavige verordening bedoelde inspectie te onderwerpen. De onderhavige verordening geldt mutatis mutandis voor dergelijke inspecties in derde landen.
3. De lidstaten voeren inspecties uit bij fabrikanten uit derde landen om te waarborgen dat bij de vervaardiging van in de Unie ingevoerde geneesmiddelen voor onderzoek kwaliteitsnormen worden toegepast die ten minste gelijkwaardig zijn aan die welke in de Unie gelden.

De lidstaten zijn niet verplicht stelselmatig inspecties bij fabrikanten van geneesmiddelen voor onderzoek uit derde landen uit te voeren. De noodzaak van dergelijke inspecties moet op een risicobeoordeling worden gebaseerd, maar de inspecties moeten in ieder geval worden uitgevoerd als de lidstaten redenen hebben om te vermoeden dat de kwaliteitsnormen die worden toegepast bij de vervaardiging van de geneesmiddelen voor onderzoek die in de Unie worden ingevoerd, lager zijn dan die welke zijn vastgesteld in de onderhavige verordening en in de richtsnoeren als bedoeld in artikel 63, lid 1, tweede alinea, van Verordening (EU) nr. 536/2014.

4. De inspecties kunnen, zo nodig, onaangekondigd worden uitgevoerd.
5. Na afloop van de inspectie stelt de inspecteur een inspectierapport op. Voordat het rapport door de bevoegde autoriteit wordt vastgesteld, wordt de fabrikant in de gelegenheid gesteld opmerkingen te plaatsen over de bevindingen in het rapport.
6. Wanneer uit de bevindingen in het eindrapport blijkt dat de fabrikant de goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen voor onderzoek naleeft, geeft de bevoegde autoriteit binnen 90 dagen na afloop van de inspectie een certificaat van goede praktijken bij het vervaardigen aan de fabrikant af.
7. Het certificaat van goede praktijken bij het vervaardigen dat de bevoegde autoriteit afgeeft, wordt in de databank van de Unie, bedoeld in artikel 111, lid 6, van Richtlijn 2001/83/EG, ingevoerd.
8. Wanneer uit de inspectie blijkt dat de fabrikant de goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen voor onderzoek niet naleeft, voert de bevoegde autoriteit deze informatie in in de in artikel 111, lid 6, van Richtlijn 2001/83/EG bedoelde databank van de Unie.

9. De bevoegde autoriteit stuurt, na ontvangst van een met redenen omkleed verzoek, de in lid 5 bedoelde inspectierapporten elektronisch naar de bevoegde autoriteiten van andere lidstaten of naar het Europees Geneesmiddelenbureau ("het Bureau").
10. De bevoegde autoriteit voert de informatie in verband met de in artikel 61, lid 1, van Verordening (EU) nr. 536/2014 bedoelde vergunning in in de in artikel 111, lid 6, van Richtlijn 2001/83/EG bedoelde databank van de Unie.

Artikel 18

Samenwerking en coördinatie van inspecties

De bevoegde autoriteiten werken wat de inspecties betreft onderling en met het Bureau samen. Zij wisselen met het Bureau informatie uit over zowel geplande als uitgevoerde inspecties.

Artikel 19

Erkenning van inspectieresultaten

1. De conclusies van het in artikel 17, lid 5, bedoelde inspectierapport zijn in de hele Unie geldig.

Wanneer een bevoegde autoriteit, in uitzonderlijke omstandigheden om redenen die verband houden met de volksgezondheid, de conclusies van een in artikel 63, lid 4, van Verordening (EU) nr. 536/2014 bedoelde inspectie echter niet kan erkennen, stelt zij de Commissie en het Bureau hiervan onverwijld in kennis. Het Bureau stelt de overige betrokken bevoegde autoriteiten in kennis.
2. Wanneer de Commissie overeenkomstig lid 1, tweede alinea, in kennis wordt gesteld, kan zij, na raadpleging van de bevoegde autoriteit die het rapport niet kon erkennen, de inspecteur die de inspectie heeft uitgevoerd om een nieuwe inspectie verzoeken. Deze inspecteur kan worden vergezeld door twee inspecteurs van andere bevoegde autoriteiten die niet bij het geschil zijn betrokken.

Artikel 20

Bevoegdheden van inspecteurs

1. De bevoegde autoriteit verstrekt de inspecteurs een passend identificatiebewijs.
2. De inspecteurs zijn bevoegd om:
 - a) de bedrijfsruimten van de fabrikant en de laboratoria voor kwaliteitscontrole die overeenkomstig artikel 10 voor de fabrikant controles hebben uitgevoerd, te betreden en te inspecteren;
 - b) monsters te nemen, mede om onafhankelijke analyses door een officieel laboratorium voor geneesmiddelencontrole of een daartoe door de lidstaat aangewezen laboratorium uit te laten voeren, en
 - c) alle documenten te onderzoeken die betrekking hebben op datgene dat wordt geïnspecteerd, kopieën te maken van dossiers of stukken, afdrukken te maken van elektronische bestanden en foto's te nemen van de bedrijfsruimten en de uitrusting van de fabrikant.

Artikel 21
Bekwaamheid en verplichtingen van inspecteurs

1. De bevoegde autoriteit zorgt ervoor dat de inspecteurs over passende kwalificaties, ervaring en kennis beschikken. Met name moeten de inspecteurs:
 - a) beschikken over ervaring met en kennis van het inspectieproces;
 - b) in staat zijn deskundig te beoordelen of de vereisten inzake goede praktijken bij het vervaardigen worden nageleefd;
 - c) in staat zijn de beginselen inzake kwaliteitsrisicobeheer toe te passen;
 - d) beschikken over kennis van de huidige technologieën die voor de inspecties van belang zijn;
 - e) beschikken over kennis van de huidige technologieën voor het vervaardigen van geneesmiddelen voor onderzoek.
2. Door inspecties verkregen informatie wordt vertrouwelijk behandeld.
3. De bevoegde autoriteiten zorgen ervoor dat de inspecteurs de opleiding krijgen die noodzakelijk is om hun vaardigheden te onderhouden of te verbeteren. Hun opleidingsbehoeften worden regelmatig beoordeeld door de daartoe aangewezen personen.
4. De bevoegde autoriteit dient de kwalificaties, opleiding en ervaring van elke inspecteur te documenteren. Deze gegevens worden regelmatig geactualiseerd.

Artikel 22
Kwaliteitssysteem

1. De bevoegde autoriteiten zetten voor hun inspecteurs een naar behoren ontworpen kwaliteitssysteem op, geven daaraan uitvoering en houden zich daaraan. Het kwaliteitssysteem wordt bijgewerkt wanneer dit nodig is.
2. Elke inspecteur wordt op de hoogte gebracht van de standaardwerkvoorschriften en van zijn taken, verantwoordelijkheden en voortdurende opleidingseisen. Deze procedures moeten regelmatig geactualiseerd worden.

Artikel 23
Onpartijdigheid van inspecteurs

De bevoegde autoriteit ziet erop toe dat de inspecteurs vrij zijn van ongepaste beïnvloeding die hun onpartijdigheid in het gedrag brengt en hun oordeel kan beïnvloeden.

De inspecteurs moeten onafhankelijk zijn van, in het bijzonder:

- a) de opdrachtgever;
- b) de leidinggevenden en het personeel van de locatie van de klinische proef;
- c) de bij de klinische proeven betrokken onderzoekers wanneer de geneesmiddelen voor onderzoek worden gebruikt die door de geïnspecteerde fabrikant zijn vervaardigd;
- d) de personen die de klinische proef waarbij het geneesmiddel voor onderzoek wordt gebruikt, financieren;
- e) de fabrikant.

De inspecteurs stellen jaarlijks een verklaring op omtrent hun financiële belangen in of andere banden met de partijen die aan inspectie worden onderworpen. De bevoegde autoriteit neemt de verklaring in aanmerking bij het toewijzen van inspecteurs aan specifieke inspecties.

Artikel 24

Toegang tot bedrijfsruimten

De fabrikant verleent de inspecteurs te allen tijde toegang tot zijn bedrijfsruimten en documentatie.

Artikel 25

Schorsing of intrekking van vergunning voor vervaardiging

Wanneer bij een inspectie blijkt dat de houder van een vergunning als bedoeld in artikel 61, lid 1, van Verordening (EU) nr. 536/2014 de in het recht van de Unie vastgelegde goede praktijken bij het vervaardigen niet in acht neemt, kan de bevoegde autoriteit ten aanzien van deze fabrikant de vervaardiging of de invoer uit derde landen van geneesmiddelen voor onderzoek voor menselijk gebruik schorsen dan wel de vergunning schorsen of intrekken voor een bepaalde categorie bereiding of voor alle bereidingen.

HOOFDSTUK IV

SLOTBEPALINGEN

Artikel 26

Overgangsbepaling

Overeenkomstig de overgangsbepalingen van artikel 98 van Verordening (EU) nr. 536/2014 kunnen de lidstaten de in het kader van Richtlijn 2003/94/EG vastgestelde nationale omzettingsmaatregelen blijven toepassen bij de vervaardiging van geneesmiddelen voor onderzoek die worden gebruikt bij klinische proeven die vallen onder Richtlijn 2001/20/EG.

Artikel 27

Inwerkingtreding

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

Zij is van toepassing 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.

Deze verordening is verbindend in al haar onderdelen en is rechtstreeks toepasselijk in elke lidstaat.

Gedaan te Brussel, op 23.5.2017

Voor de Commissie
De Voorzitter
Jean-Claude JUNCKER