

ROZPORZĄDZENIE DELEGOWANE KOMISJI (UE) 2017/1569**z dnia 23 maja 2017 r.****uzupełniające rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) nr 536/2014 poprzez określenie zasad i wytycznych dobrej praktyki wytwarzania w odniesieniu do badanych produktów leczniczych stosowanych u ludzi oraz ustaleń dotyczących prowadzenia inspekcji****(Tekst mający znaczenie dla EOG)**

KOMISJA EUROPEJSKA,

uwzględniając Traktat o funkcjonowaniu Unii Europejskiej,

uwzględniając rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) nr 536/2014 z dnia 16 kwietnia 2014 r. w sprawie badań klinicznych produktów leczniczych stosowanych u ludzi oraz uchylecia dyrektywy 2001/20/WE⁽¹⁾, w szczególności jego art. 63 ust. 1,

a także mając na uwadze, co następuje:

- (1) Dobra praktyka wytwarzania badanych produktów leczniczych stosowanych u ludzi ma zapewniać spójność między seriami tego samego badanego produktu leczniczego stosowanego w tym samym badaniu lub w różnych badaniach klinicznych oraz służyć temu, aby zmiany podczas rozwoju badanego produktu leczniczego były odpowiednio udokumentowane i uzasadnione. Z wytwarzaniem badanych produktów leczniczych wiążą się dodatkowe wyzwania w porównaniu z wytwarzaniem produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu, ponieważ brak jest ustalonych sposobów postępowania, istnieją różne projekty badań klinicznych, a w związku z tym różne wzory opakowań. Wyzwania te wynikają często z potrzeby randomizacji i ukrycia tożsamości badanych produktów leczniczych do celów badania klinicznego (zaślepienie). Możliwe jest, że w trakcie badania klinicznego nie są w pełni znane toksyczność, siła działania i właściwości uczulające badanego produktu leczniczego stosowanego u ludzi, w związku z czym tym ważniejsza jest potrzeba minimalizacji ryzyka zanieczyszczenia krzyżowego w porównaniu z produktami leczniczymi dopuszczonymi do obrotu. Ze względu na tę złożoność czynności produkcyjne powinny podlegać bardzo skutecznemu farmaceutycznemu systemowi jakości.
- (2) Dobra praktyka wytwarzania w odniesieniu zarówno do produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu, jak i do badanych produktów leczniczych opiera się na tych samych zasadach. Często w tym samym miejscu wytwarzania wytwarza się zarówno produkty badane, jak i produkty lecznicze dopuszczone do obrotu. Z tego względu zasady i wytyczne dobrej praktyki wytwarzania w odniesieniu do badanych produktów leczniczych stosowanych u ludzi powinny być w jak największym stopniu dostosowane do zasad i wytycznych mających zastosowanie do produktów leczniczych stosowanych u ludzi.
- (3) Zgodnie z art. 61 ust. 5 rozporządzenia (UE) nr 536/2014 niektóre procesy nie wymagają uzyskania pozwolenia, o którym mowa w art. 61 ust. 1 tego rozporządzenia. Zgodnie z art. 63 ust. 2 rozporządzenia (UE) nr 536/2014 dobra praktyka wytwarzania badanych produktów leczniczych nie ma zastosowania do tych procesów.
- (4) Aby producent był w stanie przestrzegać zasad dobrej praktyki wytwarzania badanych produktów leczniczych, niezbędna jest współpraca między producentem a sponsorem. Aby sponsor mógł przestrzegać wymogów rozporządzenia (UE) nr 536/2014, również niezbędna jest jego współpraca z producentem. Jeżeli producent i sponsor to dwa różne podmioty prawne, wzajemne obowiązki producenta i sponsora powinny zostać określone w umowie technicznej między nimi. Umowa taka powinna przewidywać wymianę sprawozdań z inspekcji oraz wymianę informacji na temat problemów jakościowych.
- (5) Badane produkty lecznicze przywożone do Unii powinny być wytwarzane z zastosowaniem norm jakości co najmniej równoważnych normom obowiązującym w Unii. Z tego względu dozwolony powinien być przywóz do Unii tylko produktów wytwarzanych przez producenta z państwa trzeciego, który jest odpowiednio uprawniony lub upoważniony zgodnie z przepisami państwa, gdzie ma on siedzibę.
- (6) Wszyscy producenci powinni dysponować skutecznym systemem zapewniania jakości swoich czynności produkcyjnych i importowych. Skuteczność takiego systemu wymaga wdrożenia farmaceutycznego systemu jakości.

⁽¹⁾ Dz.U. L 158 z 27.5.2014, s. 1.

Dobra dokumentacja jest istotnym elementem systemu zapewniania jakości. System dokumentacji producentów umożliwia prześledzenie historii wytworzenia każdej serii oraz zmian wprowadzonych w trakcie rozwoju badanego produktu leczniczego.

- (7) Zasady i wytyczne dobrej praktyki wytwarzania badanych produktów leczniczych powinny być określone w odniesieniu do zarządzania jakością, personelu, pomieszczeń, urządzeń, dokumentacji, produkcji, kontroli jakości, działań zleczanych na zewnątrz, reklamacji i wycofań oraz inspekcji wewnętrznych.
- (8) Należy wymagać podstawowej dokumentacji produktu, która zawiera wszystkie niezbędne dokumenty referencyjne, aby zapewnić wytwarzanie badanych produktów leczniczych zgodnie z dobrą praktyką wytwarzania badanych produktów leczniczych i zgodnie z pozwoleniem na badanie kliniczne.
- (9) Ze względu na szczególne cechy badanych produktów leczniczych terapii zaawansowanej przepisy dotyczące dobrej praktyki wytwarzania powinny być dostosowane do tych produktów zgodnie z podejściem opartym na ryzyku. Dostosowanie takie dla produktów leczniczych terapii zaawansowanej wprowadzanych do obrotu w Unii przewidziano w art. 5 rozporządzenia (WE) nr 1394/2007 Parlamentu Europejskiego i Rady ⁽¹⁾. Wytyczne Komisji, o których mowa w art. 5 rozporządzenia (WE) nr 1394/2007, powinny również określać wymogi dotyczące dobrej praktyki wytwarzania mające zastosowanie do badanych produktów leczniczych terapii zaawansowanej.
- (10) W celu zapewnienia zgodności z zasadami i wytycznymi dobrej praktyki wytwarzania badanych produktów leczniczych należy określić przepisy dotyczące inspekcji prowadzonych przez właściwe organy państw członkowskich. Państwa członkowskie nie powinny być zobowiązane do przeprowadzania rutynowych inspekcji u producentów badanych produktów leczniczych z państw trzecich. Konieczność przeprowadzania takich inspekcji powinna być określona zgodnie z podejściem opartym na ocenie ryzyka, ale producenci z państw trzecich powinni być poddawani inspekcji przynajmniej w przypadku, gdy istnieje podejrzenie, że badane produkty lecznicze nie są wytwarzane z zastosowaniem norm jakości co najmniej równoważnych normom mającym zastosowanie w Unii.
- (11) Inspektorzy powinni uwzględniać wytyczne Komisji w zakresie dobrej praktyki wytwarzania badanych produktów leczniczych stosowanych u ludzi. Aby osiągnąć i utrzymać w Unii wzajemne uznawanie wyników inspekcji oraz ułatwić współpracę państw członkowskich, należy opracować powszechnie uznawane normy przeprowadzania inspekcji dobrej praktyki wytwarzania badanych produktów leczniczych w formie procedur. Wytyczne Komisji i powyższe procedury należy utrzymywać i regularnie aktualizować w oparciu o postęp techniczny i naukowy.
- (12) Podczas inspekcji w zakładzie inspektorzy powinni sprawdzać, czy w zakładzie przestrzega się zasad dobrej praktyki wytwarzania w odniesieniu zarówno do badanych produktów leczniczych, jak i do produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu. Z tego względu oraz w celu zapewnienia skutecznego nadzoru, procedury i uprawnienia do przeprowadzania inspekcji weryfikujących, czy przestrzegane są zasady dobrej praktyki wytwarzania badanych produktów leczniczych stosowanych u ludzi, powinny być w jak największym stopniu dostosowane do procedur i uprawnień odnoszących się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi.
- (13) Inspektorzy powinni mieć odpowiednie uprawnienia, aby inspekcje mogły być skuteczne.
- (14) Państwa członkowskie powinny móc podjąć działania w przypadku nieprzestrzegania zasad dobrej praktyki wytwarzania badanych produktów leczniczych stosowanych u ludzi.
- (15) Właściwe organy powinny być zobowiązane do ustanowienia systemów jakości, tak aby procedury inspekcji były przestrzegane i systematycznie monitorowane. Dobrze funkcjonujący system jakości powinien obejmować strukturę organizacyjną, jasne procesy i procedury, w tym standardowe procedury operacyjne stosowane przez inspektorów podczas wykonywania ich zadań, jasno zdefiniowane szczegółowe informacje o zadaniach i obowiązkach inspektorów oraz obowiązujących ich wymogach szkoleniowych, jak również odpowiednie zasoby i mechanizmy, których celem jest wyeliminowanie niezgodności.
- (16) Niniejsze rozporządzenie powinno mieć zastosowanie od tego samego dnia co dyrektywa Komisji (UE) 2017/1572 ⁽²⁾,

⁽¹⁾ Rozporządzenie (WE) nr 1394/2007 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 13 listopada 2007 r. w sprawie produktów leczniczych terapii zaawansowanej i zmieniające dyrektywę 2001/83/WE oraz rozporządzenie (WE) nr 726/2004 (Dz.U. L 324 z 10.12.2007, s. 121).

⁽²⁾ Dyrektywa Komisji (UE) 2017/1572 z dnia 15 września 2017 r. uzupełniająca dyrektywę 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady w odniesieniu do zasad i wytycznych dobrej praktyki wytwarzania produktów leczniczych stosowanych u ludzi (zob. s. 44 niniejszego Dziennika Urzędowego).

PRZYJMUJE NINIEJSZE ROZPORZĄDZENIE:

ROZDZIAŁ I

PRZEPISY OGÓLNE

Artykuł 1

Przedmiot

Niniejsze rozporządzenie określa zasady i wytyczne dobrej praktyki wytwarzania badanych produktów leczniczych stosowanych u ludzi, których wytwarzanie lub przywóz wymaga pozwolenia, o którym mowa w art. 61 ust. 1 rozporządzenia (UE) nr 536/2014, oraz określa ustalenia dotyczące prowadzenia inspekcji u producentów w zakresie przestrzegania dobrej praktyki wytwarzania zgodnie z art. 63 ust. 4 tego rozporządzenia.

Artykuł 2

Definicje

Do celów niniejszego rozporządzenia stosuje się następujące definicje:

- 1) „producent” oznacza każdą osobę zajmującą się czynnościami, dla których wymagane jest pozwolenie zgodnie z art. 61 ust. 1 rozporządzenia (UE) nr 536/2014;
- 2) „producent z państwa trzeciego” oznacza osobę mającą siedzibę w państwie trzecim i zajmującą się czynnościami produkcyjnymi w tym państwie trzecim;
- 3) „podstawowa dokumentacja produktu” oznacza dokumentację referencyjną zawierającą – lub odnoszącą się do dokumentów zawierających – wszystkie informacje niezbędne do sporządzenia szczegółowych pisemnych instrukcji dotyczących przetwarzania, pakowania, kontroli jakości, badania i zwolnienia serii badanego produktu leczniczego oraz do przeprowadzania certyfikacji serii;
- 4) „walidacja” oznacza czynność potwierdzenia – zgodnie z zasadami dobrej praktyki wytwarzania – że każda procedura, proces, urządzenie, materiał, działanie i system pozwalają rzeczywiście osiągnąć spodziewane rezultaty.

ROZDZIAŁ II

DOBRA PRAKTYKA WYTWARZANIA

Artykuł 3

Zgodność z dobrą praktyką wytwarzania

1. Producent zapewnia, aby czynności produkcyjne przeprowadzane były zgodnie z dobrą praktyką wytwarzania badanych produktów leczniczych określoną w niniejszym rozporządzeniu i na podstawie pozwolenia, o którym mowa w art. 61 ust. 1 rozporządzenia (UE) nr 536/2014.
2. W przypadku przywozu badanych produktów leczniczych posiadacz pozwolenia, o którym mowa w art. 61 ust. 1 rozporządzenia (UE) nr 536/2014, zapewnia, aby produkty były wytwarzane z zastosowaniem norm jakości co najmniej równoważnych normom określonym w niniejszym rozporządzeniu oraz w rozporządzeniu (UE) nr 536/2014, oraz aby producent z państwa trzeciego był upoważniony lub uprawniony zgodnie z prawem danego państwa do wytwarzania badanych produktów leczniczych w tym państwie trzecim.

Artykuł 4

Zgodność z pozwoleniem na badanie kliniczne

1. Producent zapewnia, aby wszystkie czynności produkcyjne dotyczące badanych produktów leczniczych były przeprowadzane zgodnie z dokumentami i informacjami dostarczonymi przez sponsora zgodnie z art. 25 rozporządzenia (UE) nr 536/2014 oraz zgodnie z pozwoleniem w ramach procedury określonej w rozdziale II lub, jeżeli dokumenty i informacje zostały na późniejszym etapie zmienione, w rozdziale III wyżej wspomnianego rozporządzenia (UE) nr 536/2014.
2. Producent dokonuje regularnego przeglądu swoich metod produkcji, uwzględniając postęp naukowy i techniczny oraz doświadczenie zdobyte przez sponsora podczas rozwoju badanego produktu leczniczego.

Producent informuje sponsora o zmianach w metodach produkcji.

Jeżeli w wyniku wprowadzonej zmiany konieczna jest zmiana pozwolenia na badanie kliniczne, wnioski o dokonanie zmiany składa się zgodnie z art. 16 rozporządzenia (UE) nr 536/2014, jeżeli zmiana w badaniu klinicznym jest istotną zmianą, lub zmianę wprowadza się zgodnie z art. 81 ust. 9 tego rozporządzenia, jeżeli zmiana w badaniu klinicznym nie jest istotną zmianą.

*Artykuł 5***Farmaceutyczny system jakości**

1. Producent ustanawia, wdraża i utrzymuje skuteczny, zorganizowany system w celu zapewnienia jakości badanych produktów leczniczych odpowiedniej do ich planowanego zastosowania. System ten obejmuje ustanowienie dobrej praktyki wytwarzania i kontroli jakości.
2. W ustanowieniu farmaceutycznego systemu jakości uczestniczy kadra kierownicza wyższego szczebla i pracownicy z różnych działów.

*Artykuł 6***Personel**

1. W każdym miejscu wytwarzania producent musi mieć do dyspozycji odpowiednią liczbę kompetentnych i odpowiednio wykwalifikowanych pracowników, aby zapewnić jakość badanych produktów leczniczych wymaganą na potrzeby ich planowanego zastosowania.
2. Obowiązki personelu kierowniczego i nadzorczego, w tym osób wykwalifikowanych odpowiedzialnych za wdrażanie i funkcjonowanie dobrej praktyki wytwarzania, określone są w opisie zakresu ich obowiązków. Zależności służbowe określa się w schemacie organizacyjnym. Schemat organizacyjny i zakresy obowiązków zatwierdza się zgodnie z procedurami wewnętrznymi producenta.
3. Personel, o którym mowa w ust. 2, powinien mieć wystarczające uprawnienia do prawidłowego wykonywania swoich obowiązków.
4. Pracownicy muszą uczestniczyć we wstępnych i ustawicznych szkoleniach, obejmujących w szczególności następujące obszary:
 - a) teoria i zastosowania koncepcji zapewniania jakości farmaceutycznej;
 - b) dobra praktyka wytwarzania.

Producent weryfikuje skuteczność szkoleń.

5. Producent ustanawia programy higieny, w tym procedury odnoszące się do zdrowia, praktyk higienicznych i odzieży personelu. Programy są dostosowywane do prowadzonych czynności produkcyjnych. Producent zapewnia przestrzeganie programów.

*Artykuł 7***Pomieszczenia i urządzenia**

1. Producent zapewnia, aby pomieszczenia i urządzenia produkcyjne były rozmieszczone, zaprojektowane, wykonane, dostosowane i utrzymywane tak, aby odpowiadały planowanym czynnościom.
2. Producent zapewnia, aby pomieszczenia i urządzenia produkcyjne były rozmieszczone, zaprojektowane i obsługiwane tak, aby ograniczyć do minimum ryzyko wystąpienia błędów oraz umożliwić skuteczne czyszczenie i konserwację w celu uniknięcia zanieczyszczenia, zanieczyszczenia krzyżowego lub innego niekorzystnego oddziaływania na jakość badanego produktu leczniczego.
3. Producent zapewnia, aby pomieszczenia i urządzenia używane w czynnościach produkcyjnych, które mają decydujące znaczenie dla jakości badanych produktów leczniczych, podlegały odpowiedniej kwalifikacji oraz walidacji.

*Artykuł 8***Dokumentacja**

1. Producent ustanawia i utrzymuje system dokumentacji, w którym zapisuje się następujące kwestie, w stosownych przypadkach z uwzględnieniem podjętych działań:
 - a) specyfikacje;
 - b) metody wytwarzania;
 - c) instrukcje przetwarzania i pakowania;

- d) procedury i protokoły, w tym procedury dotyczące ogólnych czynności i warunków wytwarzania;
- e) zapisy, w szczególności obejmujące różne czynności produkcyjne i zapisy wytwarzania serii;
- f) umowy techniczne;
- g) certyfikaty analityczne.

Dokumenty dotyczące poszczególnych badanych produktów leczniczych muszą być zgodne z odpowiednią podstawową dokumentacją produktu.

2. System dokumentacji zapewnia jakość i spójność danych. Dokumenty są sformułowane w jasny sposób, wolne od błędów oraz uaktualniane.
3. Producent przechowuje podstawową dokumentację produktu i dokumentację serii przez co najmniej pięć lat po zakończeniu lub przerwaniu ostatniego badania klinicznego, w którym dana seria była użyta.
4. Jeżeli dokumenty są przechowywane z wykorzystaniem elektronicznych, fotograficznych lub innych systemów przetwarzania danych, producent najpierw waliduje systemy, aby zapewnić odpowiednie przechowywanie danych przez okres przechowywania określony w ust. 3. Dane przechowywane w tych systemach muszą być łatwe do udostępnienia w czytelnej formie.
5. Dane przechowywane w formie elektronicznej muszą być chronione przed bezprawnym dostępem oraz utratą lub uszkodzeniem danych za pomocą technik takich jak powielanie, tworzenie kopii zapasowych i przenoszenie do innego systemu przechowywania. Zachowuje się ścieżkę audytu, czyli rejestr wszystkich istotnych zmian i usunięć w tych danych.
6. Dokumentację przekazuje się właściwemu organowi na jego żądanie.

Artykuł 9

Produkcja

1. Producent prowadzi czynności produkcyjne zgodnie z wcześniej ustalonymi instrukcjami i procedurami.

Producent zapewnia, aby na potrzeby kontroli w trakcie procesu dostępne były odpowiednie i wystarczające zasoby i aby wszystkie odchylenia w ramach procesu oraz wady produktów były dokumentowane oraz starannie badane.

2. Producent wprowadza odpowiednie środki techniczne lub organizacyjne w celu uniknięcia zanieczyszczenia krzyżowego i przypadkowego pomieszania substancji. Zwraca się szczególną uwagę na obchodzenie się z badanymi produktami leczniczymi w trakcie zaślepienia i po zaślepieniu.
3. Proces wytwarzania jest walidowany w całości w zakresie, w jakim jest to właściwe, z uwzględnieniem etapu rozwoju produktu.

Producent określa etapy procesu, które zapewniają bezpieczeństwo uczestników, takie jak sterylizacja, oraz wiarygodność i odporność danych klinicznych uzyskanych w ramach badania klinicznego. Te kluczowe etapy procesu są walidowane i regularnie rewalidowane.

Wszystkie etapy w ramach projektowania oraz rozwoju procesu wytwarzania są w pełni dokumentowane.

Artykuł 10

Kontrola jakości

1. Producent ustanawia oraz utrzymuje system kontroli jakości pozostający w zakresie odpowiedzialności osoby, która posiada wymagane kwalifikacje oraz jest niezależna od produkcji.

Osoba ta musi mieć dostęp do co najmniej jednego laboratorium kontroli jakości dysponującego odpowiednim personelem oraz odpowiednio wyposażonego do przeprowadzania badań i testów materiałów wyjściowych oraz opakowań, a także badania pośrednich i gotowych badanych produktów leczniczych.

2. Producent zapewnia, aby laboratoria kontroli jakości były zgodne z informacjami, o których mowa w art. 25 ust. 1 rozporządzenia (UE) nr 536/2014, podanymi w dokumentacji wniosku zatwierdzonego przez państwa członkowskie.
3. Jeżeli badane produkty lecznicze są przywożone z państw trzecich, kontrola analityczna w Unii nie jest obowiązkowa.

4. Podczas końcowej kontroli gotowego badanego produktu leczniczego i przed jego zwolnieniem przez producenta, producent bierze pod uwagę:
- wyniki analityczne;
 - warunki produkcji;
 - wyniki kontroli w trakcie procesu;
 - badanie dokumentacji wytwarzania;
 - zgodność produktu z jego specyfikacją;
 - zgodność produktu z pozwoleniem na badanie kliniczne;
 - badanie ostatecznego końcowego opakowania.

Artykuł 11

Przechowywanie próbek użytych do kontroli jakości

1. Producent przechowuje wystarczającą ilość próbek każdej serii produktu luzem, próbek najważniejszych elementów opakowaniowych użytych dla każdej serii gotowego badanego produktu leczniczego oraz próbek każdej serii gotowego badanego produktu leczniczego przez co najmniej dwa lata po zakończeniu lub przerwaniu ostatniego badania klinicznego, w którym dana seria była użyta.

Próbki materiałów wyjściowych innych niż rozpuszczalniki, gazy lub woda, użytych w procesie wytwarzania, są przechowywane przez producenta przez co najmniej dwa lata po dopuszczeniu badanego produktu leczniczego do obrotu. Okres ten może zostać jednak skrócony, jeżeli okres stabilności materiału wyjściowego, wskazany w odpowiedniej specyfikacji, jest krótszy.

We wszystkich przypadkach próbki są przechowywane przez producenta do dyspozycji właściwego organu.

2. Na wniosek producenta właściwy organ może przyznać odstępstwo od ust. 1 w odniesieniu do pobierania próbek oraz przechowywania materiałów wyjściowych oraz w przypadku niektórych produktów wytwarzanych pojedynczo lub w małych ilościach lub jeżeli ich przechowywanie mogłoby spowodować szczególne problemy.

Artykuł 12

Obowiązki osoby wykwalifikowanej

1. Osoba wykwalifikowana, o której mowa w art. 61 ust. 2 lit. b) rozporządzenia (UE) nr 536/2014, jest odpowiedzialna za:

- jeżeli badane produkty lecznicze są wytwarzane w danym państwie członkowskim, sprawdzenie, czy każda seria produkcyjna została wytworzona i skontrolowana zgodnie z wymogami dobrej praktyki wytwarzania badanych produktów leczniczych określonymi w niniejszym rozporządzeniu oraz zgodnie z informacjami podanymi na podstawie art. 25 rozporządzenia (UE) nr 536/2014, z uwzględnieniem wytycznych, o których mowa w art. 63 ust. 1 tego rozporządzenia;
- jeżeli badane produkty lecznicze są wytwarzane w państwie trzecim, sprawdzenie, czy każda seria produkcyjna została wytworzona i skontrolowana zgodnie z normami jakości co najmniej równoważnymi normom określonym w niniejszym rozporządzeniu oraz zgodnie z informacjami podanymi na podstawie art. 25 rozporządzenia (UE) nr 536/2014, z uwzględnieniem wytycznych, o których mowa w art. 63 ust. 1 tego rozporządzenia.

Osoba wykwalifikowana zaświadcza w rejestrze lub równoważnym dokumencie do tego służącym, że każda seria produkcyjna spełnia wymogi określone w ust. 1.

2. Rejestr lub równoważny dokument jest aktualizowany na bieżąco w miarę przeprowadzania czynności i pozostaje do dyspozycji właściwego organu przez okres co najmniej pięciu lat po zakończeniu lub formalnym przerwaniu ostatniego badania klinicznego, w którym dana seria była użyta.

Artykuł 13

Działania zlecane na zewnątrz

1. Jeżeli czynność produkcyjna lub czynność z nią związana są zlecane na zewnątrz, zlecenie musi być przedmiotem pisemnej umowy.

2. Umowa musi jasno określać obowiązki każdej ze stron. Musi ona określać obowiązek przestrzegania dobrej praktyki wytwarzania przez podmiot, któremu zleca się czynności, i określać sposób, w jaki osoba wykwalifikowana odpowiedzialna za certyfikację każdej serii ma wypełniać swoje obowiązki.
3. Podmiot, któremu zleca się czynności, nie może podzlecać żadnych powierzonych mu na mocy umowy czynności bez pisemnej zgody zleceniodawcy.
4. Podmiot, któremu zleca się czynności, musi przestrzegać zasad i wytycznych dobrej praktyki wytwarzania stosowanych w odniesieniu do danych czynności oraz poddawać się inspekcjom prowadzonym przez właściwy organ zgodnie z art. 63 ust. 4 rozporządzenia (UE) nr 536/2014.

Artykuł 14

Reklamacje, wycofywanie produktów oraz odślepianie w nagłych sytuacjach

1. Producent we współpracy ze sponsorem wdraża system rejestrowania i analizy reklamacji wraz ze skutecznym systemem wycofywania badanych produktów leczniczych, które zostały już wprowadzone do sieci dystrybucji, bezzwłocznie i w każdym momencie. Producent rejestruje i bada każdą reklamację dotyczącą wady oraz informuje sponsora i właściwy organ zainteresowanych państw członkowskich o każdej wadzie, która może spowodować wycofanie produktu lub nadzwyczajne ograniczenie dostaw.

Należy zidentyfikować wszystkie ośrodki badań klinicznych oraz w miarę możliwości wskazać państwa przeznaczenia.

W przypadku badanego produktu leczniczego dopuszczonego do obrotu, producent – we współpracy ze sponsorem – powiadamia posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu o wszelkich wadach, które mogą być związane z tym produktem.

2. Jeżeli protokół badania klinicznego wymaga zaślepienia badanych produktów leczniczych, producent wraz ze sponsorem wdrażają procedurę szybkiego odślepiania zaślepionych produktów, jeżeli jest to niezbędne w celu niezwłocznego wycofania, o którym mowa w ust. 1. Producent zapewnia, aby w procedurze ujawniana była tożsamość zaślepionego produktu tylko w takim zakresie, w jakim jest to niezbędne.

Artykuł 15

Inspekcja wewnętrzna producenta

Producent przeprowadza regularne inspekcje w ramach farmaceutycznego systemu jakości w celu monitorowania wdrożenia i przestrzegania dobrej praktyki wytwarzania. Podejmuje on wszelkie niezbędne działania naprawcze i wprowadza wszelkie niezbędne środki zapobiegawcze.

Producent prowadzi rejestr wszystkich takich inspekcji oraz wprowadzonych w ich następstwie działań naprawczych lub środków zapobiegawczych.

Artykuł 16

Badane produkty lecznicze terapii zaawansowanej

Zasady dobrej praktyki wytwarzania dostosowuje się do szczególnych właściwości produktów leczniczych terapii zaawansowanej stosowanych jako badane produkty lecznicze. Badane produkty lecznicze, które są jednocześnie produktami leczniczymi terapii zaawansowanej, wytwarza się zgodnie z wytycznymi, o których mowa w art. 5 rozporządzenia (WE) nr 1394/2007.

ROZDZIAŁ III

INSPEKCJE

Artykuł 17

Nadzór poprzez inspekcje

1. Poprzez regularne inspekcje, o których mowa w art. 63 ust. 4 rozporządzenia (UE) nr 536/2014, państwo członkowskie zapewnia, aby posiadacze pozwoleń, o których mowa w art. 61 ust. 1 tego rozporządzenia, przestrzegali zasady dobrej praktyki wytwarzania określonych w niniejszym rozporządzeniu oraz uwzględniali wytyczne, o których mowa w art. 63 ust. 1 akapit drugi rozporządzenia (UE) nr 536/2014.

2. Bez uszczerbku dla jakichkolwiek ewentualnych uzgodnień między Unią a państwami trzecimi właściwy organ może żądać od producenta z państwa trzeciego poddania się inspekcji, o której mowa w art. 63 ust. 4 rozporządzenia (UE) nr 536/2014 i w niniejszym rozporządzeniu. Niniejsze rozporządzenie stosuje się odpowiednio do takich inspekcji w państwach trzecich.

3. Państwa członkowskie przeprowadzają inspekcje producentów z państwa trzeciego w celu zapewnienia, aby badane produkty lecznicze przywożone do Unii były wytwarzane z zastosowaniem norm jakości co najmniej równoważnych normom określonym w Unii.

Państwa członkowskie nie są zobowiązane do przeprowadzania rutynowych inspekcji producentów badanych produktów leczniczych z państw trzecich. Konieczność takich inspekcji opiera się na ocenie ryzyka, ale odbywa się przynajmniej w przypadku, gdy państwa członkowskie mają powody, by podejrzewać, że normy jakości stosowane podczas wytwarzania badanych produktów leczniczych przywożonych do Unii są niższe niż normy określone w niniejszym rozporządzeniu i w wytycznych, o których mowa w art. 63 ust. 1 akapit drugi rozporządzenia (UE) nr 536/2014.

4. Inspekcje mogą w razie potrzeby być niezapowiedziane.

5. Po przeprowadzeniu inspekcji inspektor sporządza sprawozdanie z inspekcji. Przed zatwierdzeniem sprawozdania przez właściwy organ producent ma możliwość przedłożenia uwag odnośnie do ustaleń zawartych w sprawozdaniu.

6. Jeżeli z ustaleń zawartych w sprawozdaniu końcowym wynika, że producent przestrzega dobrej praktyki wytwarzania badanych produktów leczniczych, właściwy organ, w terminie 90 dni od dnia inspekcji, wydaje producentowi certyfikat dobrej praktyki wytwarzania.

7. Właściwy organ wprowadza wydany certyfikat dobrej praktyki wytwarzania do unijnej bazy danych, o której mowa w art. 111 ust. 6 dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady 2001/83/WE⁽¹⁾.

8. Jeżeli w wyniku inspekcji stwierdza się, że producent nie przestrzega dobrej praktyki wytwarzania badanych produktów leczniczych, właściwy organ wprowadza taką informację do unijnej bazy danych, o której mowa w art. 111 ust. 6 dyrektywy 2001/83/WE.

9. Właściwy organ, po otrzymaniu uzasadnionego wniosku, przesyła drogą elektroniczną sprawozdania z inspekcji, o których mowa w ust. 5, właściwym organom innych państw członkowskich lub Europejskiej Agencji Leków („Agencja”).

10. Właściwy organ wprowadza informacje dotyczące pozwolenia, o którym mowa w art. 61 ust. 1 rozporządzenia (UE) nr 536/2014, do unijnej bazy danych, o której mowa w art. 111 ust. 6 dyrektywy 2001/83/WE.

Artykuł 18

Współpraca i koordynacja inspekcji

Właściwe organy współpracują ze sobą i z Agencją w zakresie inspekcji. Przekazują one Agencji informacje na temat planowanych i przeprowadzonych inspekcji.

Artykuł 19

Uznawanie wyników inspekcji

1. Wnioski zawarte w sprawozdaniu z inspekcji, o którym mowa w art. 17 ust. 5, obowiązują na terenie całej Unii.

Jednakże w wyjątkowych przypadkach, jeżeli właściwy organ nie może ze względów związanych ze zdrowiem publicznym uznać wniosków z inspekcji na podstawie art. 63 ust. 4 rozporządzenia (UE) nr 536/2014, organ ten niezwłocznie informuje o tym Komisję i Agencję. Agencja informuje o tym pozostałe zainteresowane właściwe organy.

2. Jeżeli Komisja zostanie powiadomiona zgodnie z ust. 1 akapit drugi, Komisja może po konsultacji z właściwym organem, który nie mógł przyjąć sprawozdania, wystąpić do inspektora, który przeprowadził inspekcję, o przeprowadzenie ponownej inspekcji. Inspektorowi temu może towarzyszyć dwóch innych inspektorów z innych właściwych organów, które nie są stronami sporu.

⁽¹⁾ Dyrektywa 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi (Dz.U. L 311 z 28.11.2001, s. 67).

*Artykuł 20***Uprawnienia inspektorów**

1. Właściwy organ zapewnia inspektorom odpowiednie środki identyfikacji.
2. Inspektorzy są uprawnieni do:
 - a) wejścia do pomieszczeń i inspekcji pomieszczeń producenta i laboratoriów kontroli jakości, które prowadziły kontrole dla producenta zgodnie z art. 10;
 - b) pobierania próbek, w tym do przeprowadzenia niezależnych badań przez Państwowe Laboratorium Kontroli Produktów Leczniczych lub przez laboratorium wyznaczone do tych celów przez państwo członkowskie; oraz
 - c) sprawdzania wszelkich dokumentów odnoszących się do przedmiotu inspekcji, sporządzania kopii zapisów lub dokumentów drukowanych, drukowania rejestrów elektronicznych oraz fotografowania pomieszczeń i urządzeń producenta.

*Artykuł 21***Kompetencje i obowiązki inspektorów**

1. Właściwy organ zapewnia, aby inspektorzy posiadali odpowiednie kwalifikacje, wiedzę i doświadczenie. W szczególności inspektorzy muszą mieć:
 - a) doświadczenie w procesach inspekcji i wiedzę na ich temat;
 - b) umiejętność profesjonalnej oceny zgodności z wymogami dobrej praktyki wytwarzania;
 - c) umiejętność zastosowania zasad zarządzania ryzykiem jakości;
 - d) znajomość aktualnych technologii istotnych dla inspekcji;
 - e) wiedzę na temat aktualnych technologii wytwarzania badanych produktów leczniczych.
2. Informacje uzyskane w wyniku inspekcji pozostają poufne.
3. Właściwe organy zapewniają, aby inspektorzy przechodzili szkolenia niezbędne do utrzymania lub doskonalenia ich umiejętności. Potrzeby szkoleniowe są regularnie oceniane przez osoby wyznaczone do tego zadania.
4. Właściwy organ dokumentuje kwalifikacje, szkolenia i doświadczenie każdego z inspektorów. Rejestry te są na bieżąco uaktualniane.

*Artykuł 22***System jakości**

1. Właściwe organy ustanawiają, wdrażają i stosują odpowiednio zaprojektowany system jakości dla swoich inspektorów. System jakości jest odpowiednio aktualizowany.
2. Każdy inspektor jest informowany o standardowych procedurach operacyjnych i o swoich zadaniach, obowiązkach i wymogach w zakresie kształcenia ustawicznego. Procedury te są na bieżąco uaktualniane.

*Artykuł 23***Bezstronność inspektorów**

Właściwy organ zapewnia, aby inspektorzy nie byli pod wpływem niepożądanych nacisków, które mogłyby mieć wpływ na ich bezstronność i osąd.

Inspektorzy muszą być niezależni, w szczególności od:

- a) sponsora;
- b) kadry zarządzającej i personelu ośrodka badań klinicznych;
- c) badaczy biorących udział w badaniach klinicznych, w których stosowane są badane produkty lecznicze wytwarzane przez producenta poddanego inspekcji;
- d) osób finansujących dane badanie kliniczne, w których badany produkt leczniczy jest stosowany;
- e) producenta.

Inspektorzy składają roczne oświadczenie na temat interesów finansowych w podmiotach poddawanych inspekcji oraz innych powiązań z nimi. Właściwy organ bierze oświadczenie pod uwagę przy wyznaczaniu inspektorów do konkretnych inspekcji.

*Artykuł 24***Dostęp do pomieszczeń**

Producent zapewnia inspektorom w każdej chwili dostęp do swoich pomieszczeń i dokumentacji.

*Artykuł 25***Zawieszenie lub wycofanie pozwolenia na wytwarzanie**

Jeżeli inspekcja potwierdzi, że posiadacz pozwolenia, o którym mowa w art. 61 ust. 1 rozporządzenia (UE) nr 536/2014, nie przestrzega dobrej praktyki wytwarzania określonej w prawie Unii, właściwy organ może, w odniesieniu do tego producenta, zawiesić wytwarzanie lub przywóz z państw trzecich badanych produktów leczniczych stosowanych u ludzi bądź zawiesić lub wycofać pozwolenie dla danej kategorii preparatów lub dla wszystkich preparatów.

ROZDZIAŁ IV

PRZEPISY KOŃCOWE*Artykuł 26***Przepis przejściowy**

Państwa członkowskie mogą nadal stosować krajowe środki transpozycji przyjęte na mocy dyrektywy Komisji 2003/94/WE ⁽¹⁾ w odniesieniu do wytwarzania badanych produktów leczniczych stosowanych w badaniach klinicznych objętych dyrektywą 2001/20/WE Parlamentu Europejskiego i Rady ⁽²⁾ zgodnie z przepisami przejściowymi określonymi w art. 98 rozporządzenia (UE) nr 536/2014.

*Artykuł 27***Wejście w życie**

Niniejsze rozporządzenie wchodzi w życie dwudziestego dnia po jego opublikowaniu w *Dzienniku Urzędowym Unii Europejskiej*.

Niniejsze rozporządzenie stosuje się po upływie sześciu miesięcy od daty publikacji w *Dzienniku Urzędowym Unii Europejskiej* zawiadomienia, o którym mowa w art. 82 ust. 3 rozporządzenia (UE) nr 536/2014, lub od dnia 1 kwietnia 2018 r., w zależności od tego, który z tych terminów przypada później.

Niniejsze rozporządzenie wiąże w całości i jest bezpośrednio stosowane we wszystkich państwach członkowskich.

Sporządzono w Brukseli dnia 23 maja 2017 r.

W imieniu Komisji
Jean-Claude JUNCKER
Przewodniczący

⁽¹⁾ Dyrektywa Komisji 2003/94/WE z dnia 8 października 2003 r. ustanawiająca zasady i wytyczne dobrej praktyki wytwarzania w odniesieniu do produktów leczniczych stosowanych u ludzi oraz produktów leczniczych stosowanych u ludzi, znajdujących się w fazie badań (Dz.U. L 262 z 14.10.2003, s. 22).

⁽²⁾ Dyrektywa 2001/20/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 4 kwietnia 2001 r. w sprawie zbliżania przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych Państw Członkowskich, odnoszących się do wdrożenia zasady dobrej praktyki klinicznej w prowadzeniu badań klinicznych produktów leczniczych, przeznaczonych do stosowania przez człowieka (Dz.U. L 121 z 1.5.2001, s. 34).