

REGULAMENTO DELEGADO (UE) 2017/1569 DA COMISSÃO**de 23 de maio de 2017****que complementa o Regulamento (UE) n.º 536/2014 do Parlamento Europeu e do Conselho especificando os princípios e diretrizes das boas práticas de fabrico dos medicamentos experimentais para uso humano e as modalidades de inspeção****(Texto relevante para efeitos do EEE)**

A COMISSÃO EUROPEIA,

Tendo em conta o Tratado sobre o Funcionamento da União Europeia,

Tendo em conta o Regulamento (UE) n.º 536/2014 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 16 de abril de 2014, relativo aos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano e que revoga a Diretiva 2001/20/CE ⁽¹⁾, nomeadamente o artigo 63.º, n.º 1,

Considerando o seguinte:

- (1) As boas práticas de fabrico dos medicamentos experimentais para uso humano garantem a consistência entre os lotes do mesmo medicamento experimental utilizado no mesmo ou em diferentes ensaios clínicos, bem como uma adequada documentação e fundamentação de todas as alterações introduzidas durante o desenvolvimento destes medicamentos. O fabrico de medicamentos experimentais coloca desafios adicionais em comparação com o fabrico dos medicamentos autorizados, devido à ausência de procedimentos fixos, à variedade de desenhos dos ensaios clínicos e à consequente diversidade dos modelos de embalagem. Estes desafios devem-se à necessidade, muitas vezes, de assegurar a aleatorização e de dissimular a identidade dos medicamentos experimentais para efeitos do ensaio clínico (ocultação). A toxicidade, a potência e o potencial de sensibilização dos medicamentos experimentais para uso humano podem não ser inteiramente conhecidos no momento do ensaio, pelo que a necessidade de minimizar todos os riscos de contaminação cruzada é ainda mais importante do que no caso dos medicamentos autorizados. Devido a esta complexidade, as operações de fabrico devem ser objeto de um sistema de qualidade farmacêutica altamente eficaz.
- (2) As boas práticas de fabrico dos medicamentos autorizados para colocação no mercado e dos medicamentos experimentais assentam nos mesmos princípios. Com frequência, as mesmas instalações fabricam simultaneamente medicamentos experimentais e medicamentos autorizados a ser colocados no mercado. Por esse motivo, os princípios e diretrizes das boas práticas de fabrico dos medicamentos experimentais para uso humano devem aproximar-se tanto quanto possível dos princípios e diretrizes adotados para os medicamentos autorizados para uso humano.
- (3) Em conformidade com o artigo 61.º, n.º 5, do Regulamento (UE) n.º 536/2014, certos processos não requerem a autorização a que se refere o artigo 61.º, n.º 1, do mesmo regulamento. Em conformidade com o artigo 63.º, n.º 2, do Regulamento (UE) n.º 536/2014, as boas práticas de fabrico dos medicamentos experimentais não se aplicam a esses processos.
- (4) Para que o fabricante possa respeitar as boas práticas de fabrico dos medicamentos experimentais é necessária uma boa cooperação entre o fabricante e o promotor. Do mesmo modo, para que o promotor cumpra os requisitos do Regulamento (UE) n.º 536/2014, tem de haver cooperação com o fabricante. Quando o fabricante e o promotor são entidades jurídicas distintas, as obrigações recíprocas do fabricante e do promotor devem ser especificadas num acordo técnico entre ambas as partes. Esse acordo deve prever a partilha dos relatórios de inspeção e o intercâmbio de informações sobre questões relacionadas com a qualidade.
- (5) O fabrico de medicamentos experimentais importados para a União deve respeitar normas de qualidade pelo menos equivalentes às normas aplicáveis na União. Consequentemente, só deve ser autorizada a importação na União de produtos fabricados por fabricantes de países terceiros que estejam habilitados ou autorizados a fazê-lo em conformidade com a legislação dos países em que se encontram estabelecidos.
- (6) Todos os fabricantes devem dispor de um sistema eficaz que garanta a qualidade das suas operações de fabrico ou importação. A sua eficácia depende da implementação de um sistema de qualidade farmacêutica. Uma boa

⁽¹⁾ JO L 158 de 27.5.2014, p. 1.

documentação constitui também um elemento essencial de um sistema de garantia da qualidade. O sistema de documentação dos fabricantes deve permitir reconstituir o historial do fabrico de cada lote e identificar todas as alterações introduzidas durante o desenvolvimento de qualquer medicamento experimental cuja produção seja necessário investigar.

- (7) Devem estabelecer-se princípios e diretrizes das boas práticas de fabrico dos medicamentos experimentais em matéria de gestão da qualidade, pessoal, instalações, equipamento, documentação, produção, controlo da qualidade, operações subcontratadas, reclamações, recolha de medicamentos e autoinspeções.
- (8) É importante exigir a manutenção de um dossiê com as especificações do produto que reúna e contenha todos os documentos de referência essenciais para garantir que os medicamentos experimentais são fabricados de acordo com as boas práticas de fabrico destes medicamentos e com a autorização do ensaio clínico.
- (9) Devido às características especiais dos medicamentos experimentais de terapia avançada, as disposições em matéria de boas práticas de fabrico devem ser adaptadas a esses medicamentos de acordo com uma abordagem baseada nos riscos. O artigo 5.º do Regulamento (CE) n.º 1394/2007 do Parlamento Europeu e do Conselho ⁽¹⁾ prevê essa adaptação para os medicamentos de terapia avançada comercializados na União. As orientações da Comissão referidas no artigo 5.º do Regulamento (CE) n.º 1394/2007 devem igualmente estabelecer os requisitos em matéria de boas práticas de fabrico aplicáveis aos medicamentos experimentais de terapia avançada.
- (10) Para assegurar a observância dos princípios e diretrizes das boas práticas de fabrico dos medicamentos experimentais, importa adotar disposições respeitantes às inspeções efetuadas pelas autoridades competentes dos Estados-Membros. Os Estados-Membros não devem ser obrigados a inspecionar regularmente os fabricantes de medicamentos experimentais de países terceiros. A necessidade de proceder a essas inspeções deve basear-se numa análise dos riscos, mas os fabricantes de países terceiros devem pelo menos ser inspecionados sempre que haja suspeitas de que o fabrico dos medicamentos experimentais não cumpre normas de qualidade pelo menos equivalentes às aplicáveis na União.
- (11) Os inspetores devem ter em conta as diretrizes da Comissão sobre as boas práticas de fabrico dos medicamentos experimentais para uso humano. A fim de alcançar e salvaguardar o reconhecimento mútuo das conclusões das inspeções efetuadas na União e facilitar a cooperação entre os Estados-Membros, importa estabelecer normas comumente reconhecidas para a realização das inspeções em matéria de boas práticas de fabrico dos medicamentos experimentais, sob a forma de procedimentos. As diretrizes da Comissão e estes procedimentos devem ser mantidos e atualizados regularmente de acordo com a evolução técnica e científica.
- (12) Durante as inspeções de um determinado local, os inspetores devem verificar se este respeita as boas práticas de fabrico no que se refere tanto aos medicamentos experimentais como aos medicamentos autorizados a ser colocados no mercado. Por esta razão, e a fim de garantir uma supervisão eficaz, os procedimentos e poderes necessários para verificar o respeito das boas práticas de fabrico dos medicamentos experimentais para uso humano devem aproximar-se tanto quanto possível dos aplicáveis aos medicamentos para uso humano.
- (13) Para garantir a eficácia das inspeções, os inspetores devem dispor de poderes adequados.
- (14) Os Estados-Membros devem poder tomar as medidas necessárias em caso de incumprimento das boas práticas de fabrico dos medicamentos experimentais para uso humano.
- (15) Deve ser exigido às autoridades competentes a criação de sistemas de qualidade que garantam o cumprimento e um controlo constante dos procedimentos de inspeção. Um sistema de qualidade eficaz deve integrar uma estrutura organizativa, aplicar processos e procedimentos claros, incluindo procedimentos operacionais normalizados a seguir pelos inspetores no exercício das suas funções, definir de forma clara e precisa as obrigações, responsabilidades e necessidades de formação dos inspetores, e garantir recursos e mecanismos adequados que permitam eliminar os casos de não conformidade.
- (16) O presente regulamento deve ser aplicável a partir da mesma data que a Diretiva (UE) 2017/1572 da Comissão ⁽²⁾,

⁽¹⁾ Regulamento (CE) n.º 1394/2007 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 13 de novembro de 2007, relativo a medicamentos de terapia avançada e que altera a Diretiva 2001/83/CE e o Regulamento (CE) n.º 726/2004 (JO L 324 de 10.12.2007, p. 121).

⁽²⁾ Diretiva (UE) 2017/1572 da Comissão, de 15 de setembro de 2017, que complementa a Diretiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho no que se refere aos princípios e diretrizes das boas práticas de fabrico de medicamentos para uso humano (ver página 44 do presente Jornal Oficial).]

ADOTOU O PRESENTE REGULAMENTO:

CAPÍTULO I

DISPOSIÇÕES GERAIS

Artigo 1.º

Objeto

O presente regulamento especifica os princípios e diretrizes das boas práticas de fabrico dos medicamentos experimentais para uso humano cujo fabrico ou importação exija uma autorização nos termos do artigo 61.º, n.º 1, do Regulamento (UE) n.º 536/2014 e estabelece as modalidades de inspeção dos fabricantes no que respeita à conformidade com as boas práticas de fabrico de acordo com o artigo 63.º, n.º 4, do mesmo regulamento.

Artigo 2.º

Definições

Para efeitos do presente regulamento, entende-se por:

- 1) «Fabricante»: qualquer pessoa que exerça as atividades para as quais é necessária uma autorização em conformidade com o artigo 61.º, n.º 1, do Regulamento (UE) n.º 536/2014;
- 2) «Fabricante de um país terceiro»: qualquer pessoa estabelecida num país terceiro que realize operações de fabrico nesse país terceiro;
- 3) «Dossiê de especificações do produto»: um dossiê de referência contendo, ou referindo os dossiês que contêm, toda a informação necessária para a redação de instruções detalhadas relativas ao fabrico, embalagem, controlo de qualidade, ensaios e aprovação dos lotes de medicamentos experimentais, bem como para a certificação dos lotes;
- 4) «Validação»: comprovação, em conformidade com os princípios de boas práticas de fabrico, de que um procedimento, processo, equipamento, material, atividade ou sistema contribui efetivamente para alcançar os resultados esperados.

CAPÍTULO II

BOAS PRÁTICAS DE FABRICO

Artigo 3.º

Conformidade com as boas práticas de fabrico

1. O fabricante deve assegurar que todas as operações de fabrico são realizadas em conformidade com as boas práticas de fabrico dos medicamentos experimentais especificadas no presente regulamento e estão sujeitas a uma autorização como mencionado no artigo 61.º, n.º 1, do Regulamento (UE) n.º 536/2014.
2. Aquando da importação de medicamentos experimentais, o titular da autorização a que se refere o artigo 61.º, n.º 1, do Regulamento (UE) n.º 536/2014 deve assegurar que os medicamentos foram fabricados de acordo com normas de qualidade pelo menos equivalentes às estabelecidas no presente regulamento e no Regulamento (UE) n.º 536/2014 e que o fabricante do país terceiro está autorizado ou habilitado em conformidade com a legislação do seu país a fabricar medicamentos experimentais nesse país.

Artigo 4.º

Conformidade com a autorização do ensaio clínico

1. O fabricante deve assegurar que todas as operações de fabrico dos medicamentos experimentais são realizadas em conformidade com a documentação e as informações fornecidas pelo promotor em aplicação do artigo 25.º do Regulamento (UE) n.º 536/2014 e conforme autorizado de acordo com o procedimento previsto no capítulo II ou, se a documentação e informações forem posteriormente alteradas, o procedimento previsto no capítulo III do mesmo regulamento.
2. O fabricante deve rever periodicamente os seus métodos de fabrico à luz dos progressos científicos e técnicos e da experiência adquirida pelo promotor durante o desenvolvimento do medicamento experimental.

O fabricante deve comunicar ao promotor as revisões dos métodos de fabrico.

Se, na sequência de uma revisão, for necessário alterar a autorização do ensaio clínico, deve ser apresentado um pedido de alteração em conformidade com o artigo 16.º do Regulamento (UE) n.º 536/2014, sempre que essa alteração seja substancial, ou efetuar a alteração em conformidade com o artigo 81.º, n.º 9, do mesmo regulamento, caso não seja substancial.

*Artigo 5.º***Sistema de qualidade farmacêutica**

1. O fabricante deve criar, aplicar e manter um sistema eficaz e organizado que garanta que os medicamentos experimentais apresentam a qualidade necessária para a sua utilização prevista. Esse sistema deve incluir a definição de boas práticas de fabrico e de controlo da qualidade.
2. A direção e o pessoal dos diferentes serviços implicados devem participar na criação do sistema de qualidade farmacêutica.

*Artigo 6.º***Pessoal**

1. Em cada local de fabrico, o fabricante deve dispor de um número suficiente de trabalhadores competentes e devidamente qualificados para garantir que os medicamentos experimentais apresentam a qualidade necessária para a sua utilização prevista.
2. As funções do pessoal de gestão e supervisão, incluindo das pessoas qualificadas responsáveis pela aplicação e execução das boas práticas de fabrico, devem ser definidas na descrição das suas funções. As suas relações hierárquicas devem ser apresentadas num organograma. O organograma e a descrição das funções devem ser aprovados em conformidade com os procedimentos internos do fabricante.
3. O pessoal referido no n.º 2 deve dispor de poderes suficientes para desempenhar corretamente as suas funções.
4. O pessoal receberá formação inicial e contínua, em especial nos seguintes domínios:
 - a) Teoria e aplicação do conceito de qualidade farmacêutica;
 - b) Boas práticas de fabrico.

O fabricante deve verificar a eficácia da formação.

5. O fabricante deve definir programas de higiene, incluindo procedimentos relativos à saúde, à higiene e ao vestuário do pessoal. Os programas devem ser adaptados às operações de fabrico a efetuar. O fabricante deve assegurar que os programas são respeitados.

*Artigo 7.º***Instalações e equipamento**

1. O fabricante deve garantir que as instalações e o equipamento de fabrico estão localizados e foram concebidos, construídos, adaptados e mantidos de acordo com as operações a efetuar.
2. O fabricante deve garantir que a disposição, a conceção e o funcionamento das instalações e do equipamento de fabrico sejam tais que minimizem o risco de erros e permitam a limpeza e manutenção eficazes, a fim de evitar a contaminação, a contaminação cruzada e quaisquer outros efeitos indesejáveis para a qualidade do medicamento experimental.
3. O fabricante deve garantir que as instalações e o equipamento a utilizar nas operações de fabrico que sejam críticas para a qualidade dos medicamentos experimentais são submetidos a qualificação e validação adequadas.

*Artigo 8.º***Documentação**

1. O fabricante deve estabelecer e manter um sistema de documentação que garanta o registo dos seguintes elementos, tendo em conta as atividades desenvolvidas conforme apropriado:
 - a) As especificações;
 - b) As fórmulas de fabrico;
 - c) As instruções de fabrico e de embalagem;

- d) Os procedimentos e protocolos, incluindo os procedimentos relativos às operações e condições gerais de fabrico;
- e) Os registos, em especial, das diferentes operações de fabrico e dos lotes;
- f) Os acordos técnicos;
- g) Os certificados de análise.

Os documentos específicos de qualquer medicamento experimental devem ser coerentes com o dossiê de especificações do produto correspondente.

2. O sistema de documentação deve assegurar a qualidade e a integridade dos dados. Os documentos devem ser claros, isentos de erros e atualizados.
3. O fabricante deve conservar o dossiê de especificações do produto e a documentação relativa ao lote durante, pelo menos, cinco anos após a conclusão ou descontinuação do último ensaio clínico em que o lote foi utilizado.
4. Quando a documentação for conservada utilizando meios eletrónicos, fotográficos ou outros sistemas de tratamento de dados, o fabricante deve previamente validar os sistemas para garantir a adequação do armazenamento dos dados durante o período previsto no n.º 3. Os dados armazenados nestes sistemas devem ser rapidamente disponibilizados em formato legível.
5. Os dados armazenados eletronicamente devem ser protegidos contra o acesso ilegal, a perda ou a deterioração através de técnicas como a duplicação, a cópia de segurança e a transferência para outro sistema de armazenamento. Devem ser mantidas pistas de auditoria, ou seja, os registos de todas as alterações e supressões pertinentes introduzidas nesses dados.
6. A documentação deve ser facultada à autoridade competente, quando solicitado.

Artigo 9.º

Produção

1. O fabricante deve efetuar as operações de produção de acordo com instruções e procedimentos previamente definidos.

O fabricante deve garantir que são disponibilizados recursos suficientes e adequados para realizar os controlos durante o fabrico e que todos os desvios do processo de fabrico e defeitos do produto são documentados e minuciosamente investigados.

2. O fabricante deve adotar medidas técnicas ou organizativas adequadas que evitem a contaminação cruzada e a mistura involuntária de substâncias. Deve ser dada particular atenção ao manuseamento dos medicamentos experimentais durante e após quaisquer operações de ocultação.
3. O processo de fabrico deve ser validado na sua totalidade, conforme apropriado, tendo em conta a etapa de desenvolvimento do medicamento.

O fabricante deve identificar as fases do processo que garantem a segurança dos sujeitos de ensaio, como a esterilização, e a fiabilidade e robustez dos dados dos ensaios clínicos. As fases críticas do processo devem ser validadas e regularmente revalidadas.

Todas as fases de conceção e de desenvolvimento do processo de fabrico devem ser totalmente documentadas.

Artigo 10.º

Controlo da qualidade

1. O fabricante deve criar e manter um sistema de controlo da qualidade sob a responsabilidade de uma pessoa que preencha os requisitos necessários em termos de qualificações e seja independente da produção.

Essa pessoa deve ter acesso a um ou vários laboratórios de controlo da qualidade, dotados de pessoal e equipamento adequados à execução do exame e teste das matérias-primas e dos materiais de embalagem e do teste dos produtos intermédios e dos medicamentos experimentais acabados.

2. O fabricante deve assegurar que os laboratórios de controlo da qualidade respeitam as informações fornecidas no dossiê do pedido de autorização a que se refere o artigo 25.º, n.º 1, do Regulamento (UE) n.º 536/2014, como autorizado pelos Estados-Membros.
3. Quando os medicamentos experimentais são importados de países terceiros, o controlo analítico na União não é obrigatório.

4. Durante o controlo final dos medicamentos experimentais «produto acabado», e antes da sua libertação pelo fabricante, este deve ter em conta:

- a) Os resultados analíticos;
- b) As condições de produção;
- c) Os resultados dos controlos realizados durante o fabrico;
- d) O exame dos documentos relativos ao fabrico;
- e) A conformidade do produto com as suas especificações;
- f) A conformidade do produto com a autorização do ensaio clínico;
- g) O exame da embalagem final «produto acabado».

Artigo 11.º

Conservação de amostras para o controlo da qualidade

1. O fabricante deve conservar amostras suficientes de cada lote de produtos formulados a granel, dos principais componentes de embalagem utilizados em cada lote de medicamentos experimentais acabados e de cada lote de medicamentos experimentais acabados por um período mínimo de dois anos após a conclusão ou descontinuação do último ensaio clínico em que o lote foi utilizado.

As amostras das matérias-primas (exceto solventes, gases ou água) utilizadas no processo de fabrico devem ser conservadas pelo fabricante por um período mínimo de dois anos após a libertação do medicamento experimental. Contudo, este período pode ser reduzido se o período de estabilidade das matérias-primas, como indicado na especificação pertinente, for inferior.

Em todos os casos, as amostras devem ser mantidas pelo fabricante à disposição da autoridade competente.

2. A pedido do fabricante, a autoridade competente pode conceder derrogações ao disposto no n.º 1 em relação à amostragem e à conservação de matérias-primas e determinados medicamentos fabricados individualmente ou em pequenas quantidades, ou quando o seu armazenamento seja suscetível de criar problemas especiais.

Artigo 12.º

Responsabilidades da pessoa qualificada

1. A pessoa qualificada referida no artigo 61.º, n.º 2, alínea b), do Regulamento (UE) n.º 536/2014 é responsável pelas seguintes tarefas:

- a) No caso de medicamentos experimentais fabricados no Estado-Membro em causa, verificar se todos os lotes foram fabricados e controlados de acordo com os requisitos de boas práticas de fabrico dos medicamentos experimentais estabelecidos no presente regulamento e com as informações fornecidas nos termos do artigo 25.º do Regulamento (UE) n.º 536/2014, tendo em conta as diretrizes a que se refere o artigo 63.º, n.º 1, do mesmo regulamento;
- b) No caso de medicamentos experimentais fabricados num país terceiro, verificar se todos os lotes foram fabricados e controlados de acordo com normas de qualidade pelo menos equivalentes às normas estabelecidas no presente regulamento e com as informações fornecidas nos termos do artigo 25.º do Regulamento (UE) n.º 536/2014, tendo em conta as diretrizes a que se refere o artigo 63.º, n.º 1, do mesmo regulamento;

A pessoa qualificada deve atestar, num registo ou documento equivalente previsto para este efeito, que cada lote de fabrico está em conformidade com os requisitos estabelecidos no n.º 1.

2. O registo ou documento equivalente deve ser atualizado regularmente à medida que forem sendo efetuadas as operações e deve permanecer à disposição da autoridade competente durante, pelo menos, cinco anos após a conclusão ou descontinuação formal do último ensaio clínico em que o lote de produto foi utilizado.

Artigo 13.º

Operações subcontratadas

1. Sempre que uma determinada operação de fabrico ou relacionada com o fabrico seja subcontratada deve ser celebrado um contrato escrito.

2. O contrato deve definir claramente as responsabilidades de cada parte. Deve obrigar a parte a quem sejam subcontratadas as operações de fabrico a respeitar as boas práticas de fabrico e estabelecer o modo como a pessoa qualificada responsável pela certificação dos lotes deve executar as suas funções.
3. A parte subcontratada não pode, por sua vez, subcontratar nenhuma operação que lhe tenha sido atribuída nos termos do contrato, sem autorização escrita da outra parte.
4. A parte subcontratada tem de observar os princípios e diretrizes das boas práticas de fabrico aplicáveis às operações em causa, e deve sujeitar-se às inspeções efetuadas pela autoridade competente em conformidade com o artigo 63.º, n.º 4, do Regulamento (UE) n.º 536/2014.

Artigo 14.º

Reclamações, recolha de medicamentos e quebra de ocultação de emergência

1. O fabricante deve, em colaboração com o promotor, implementar um sistema de registo e análise das reclamações, bem como um sistema eficaz de recolha dos medicamentos experimentais que já entraram na rede de distribuição, prontamente e em qualquer momento. O fabricante deve registar e investigar todas as reclamações relacionadas com defeitos de qualidade e deve comunicar ao promotor e à autoridade competente do Estado-Membro em causa qualquer defeito suscetível de conduzir à recolha dos medicamentos ou a restrições anormais ao seu fornecimento.

Devem ser identificados todos os centros de ensaio e, na medida do possível, devem ser indicados os países de destino.

No caso de um medicamento experimental autorizado, o fabricante deve, em colaboração com o promotor, comunicar ao titular da autorização de introdução no mercado qualquer defeito de qualidade que possa estar relacionado com esse medicamento.

2. Nos casos em que o protocolo de um ensaio clínico exija a ocultação dos medicamentos experimentais, o fabricante, em conjunto com o promotor, deve estabelecer um procedimento que permita quebrar rapidamente a ocultação desses medicamentos, quando tal seja necessário para assegurar uma recolha rápida como se refere no n.º 1. O fabricante deve garantir que o procedimento adotado apenas revela a identificação do medicamento oculto na medida do necessário.

Artigo 15.º

Autoinspeção efetuada pelo fabricante

O fabricante deve efetuar inspeções regulares no âmbito do sistema de qualidade farmacêutica, com vista a monitorizar a aplicação e a observância das boas práticas de fabrico. O fabricante deve adotar todas as ações corretivas necessárias e implementar as medidas preventivas necessárias.

O fabricante deve conservar registos de todas as inspeções, bem como de todas as ações corretivas e medidas preventivas ulteriores.

Artigo 16.º

Medicamentos experimentais de terapia avançada

Os princípios das boas práticas de fabrico devem ser adaptados às características específicas dos medicamentos de terapias avançadas, quando utilizados como medicamentos experimentais. Os medicamentos experimentais que sejam simultaneamente medicamentos de terapias avançadas têm de ser fabricados em conformidade com as orientações a que se refere o artigo 5.º do Regulamento (CE) n.º 1394/2007.

CAPÍTULO III

INSPEÇÕES

Artigo 17.º

Supervisão mediante inspeção

1. Através de inspeções regulares, como referido no artigo 63.º, n.º 4, do Regulamento (UE) n.º 536/2014, os Estados-Membros devem assegurar que os titulares da autorização a que se refere o artigo 61.º, n.º 1, do mesmo regulamento respeitam os princípios das boas práticas de fabrico estabelecidos no presente regulamento e têm em conta as diretrizes referidas no artigo 63.º, n.º 1, segundo parágrafo, do Regulamento (UE) n.º 536/2014.

2. Sem prejuízo de eventuais acordos celebrados entre a União e os países terceiros, as autoridades competentes podem exigir que um fabricante estabelecido num país terceiro se submeta a uma inspeção, como referido no artigo 63.º, n.º 4, do Regulamento (UE) n.º 536/2014 e no presente regulamento. O presente regulamento aplica-se *mutatis mutandis* a essas inspeções nos países terceiros.

3. Os Estados-Membros devem realizar inspeções aos fabricantes estabelecidos em países terceiros para garantir que os medicamentos experimentais importados na União são fabricados de acordo com normas de qualidade pelo menos equivalentes às normas aplicáveis na União.

Os Estados-Membros não são obrigados a inspecionar regularmente os fabricantes de medicamentos experimentais estabelecidos em países terceiros. A necessidade dessas inspeções deve basear-se numa avaliação dos riscos, mas deve pelo menos ser efetuada sempre que os Estados-Membros tenham razões para suspeitar que as normas de qualidade aplicadas ao fabrico dos medicamentos experimentais importados na União são menos exigentes do que as normas estabelecidas no presente regulamento e nas diretrizes a que se refere o artigo 63.º, n.º 1, segundo parágrafo, do Regulamento (UE) n.º 536/2014.

4. Se necessário, as inspeções podem ser efetuadas sem aviso prévio.

5. Na sequência de uma inspeção, deve ser elaborado um relatório de inspeção por parte do inspetor. Antes da aprovação do relatório pela autoridade competente, deve ser dada oportunidade ao fabricante para apresentar comentários relativamente às não conformidades identificadas nesse relatório.

6. Nos casos em que as conclusões do relatório final demonstrem que o fabricante cumpre as boas práticas de fabrico dos medicamentos experimentais, a autoridade competente deve emitir ao fabricante um certificado de boas práticas de fabrico no prazo de 90 dias a contar da data de inspeção.

7. A autoridade competente deve inserir o certificado de boas práticas de fabrico que emitiu ao fabricante na base de dados da União referida no artigo 111.º, n.º 6, da Diretiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho ⁽¹⁾.

8. Nos casos em que os resultados da inspeção revelarem que o fabricante não cumpre as boas práticas de fabrico dos medicamentos experimentais, a autoridade competente deve inserir esta informação na base de dados da União referida no artigo 111.º, n.º 6, da Diretiva 2001/83/CE.

9. Mediante pedido fundamentado, a autoridade competente deve disponibilizar os relatórios de inspeção a que se refere o n.º 5, por via eletrónica, às autoridades competentes dos outros Estados-Membros ou à Agência Europeia de Medicamentos («Agência»).

10. A autoridade competente deve inserir a informação relativa à autorização referida no artigo 61.º, n.º 1, do Regulamento (UE) n.º 536/2014, na base de dados da União referida no artigo 111.º, n.º 6, da Diretiva 2001/83/CE.

Artigo 18.º

Cooperação e coordenação das inspeções

As autoridades competentes devem cooperar entre si e com a Agência no que se refere às inspeções. Devem partilhar informações com a Agência tanto sobre as inspeções planeadas como já realizadas.

Artigo 19.º

Reconhecimento das conclusões das inspeções

1. As conclusões do relatório de inspeção a que se refere o artigo 17.º, n.º 5, são válidas em toda a União.

No entanto, em casos excecionais, e por razões de saúde pública, sempre que uma autoridade competente não possa reconhecer as conclusões de uma inspeção realizada ao abrigo do artigo 63.º, n.º 4, do Regulamento (UE) n.º 536/2014, essa autoridade competente deve de imediato comunicar esse facto à Comissão e à Agência. A Agência deve informar as outras autoridades competentes interessadas.

2. Nos casos em que seja informada em conformidade com o segundo parágrafo do n.º 1, e após consulta da autoridade competente que não pôde reconhecer o relatório, a Comissão pode solicitar ao inspetor que procedeu à inspeção que realize uma nova inspeção. O inspetor pode ser acompanhado por dois inspetores de outras autoridades competentes que não sejam parte no diferendo.

⁽¹⁾ Diretiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 6 de novembro de 2001, que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano (JO L 311 de 28.11.2001, p. 67).

*Artigo 20.º***Poderes dos inspetores**

1. A autoridade competente deve fornecer aos inspetores meios de identificação adequados.
2. Os inspetores devem dispor de poderes para:
 - a) Entrar e inspecionar as instalações do fabricante e os laboratórios de controlo da qualidade que efetuaram os controlos nos termos do artigo 10.º para o fabricante;
 - b) Recolher amostras, incluindo para a realização de testes independentes por um laboratório oficial de controlo de medicamentos ou por um laboratório designado para o efeito pelo Estado-Membro; e
 - c) Examinar toda a documentação relacionada com o objeto da inspeção, fazer cópias de registos ou documentos impressos, imprimir registos eletrónicos e tirar fotografias das instalações e equipamentos do fabricante.

*Artigo 21.º***Competências e obrigações dos inspetores**

1. A autoridade competente deve assegurar que os inspetores possuem qualificações, experiência e conhecimentos adequados. Em especial, os inspetores devem dispor de:
 - a) Experiência e conhecimentos relacionados com o processo de inspeção;
 - b) Capacidade para proceder a uma avaliação profissional da conformidade com os requisitos de boas práticas de fabrico;
 - c) Capacidade para aplicar os princípios de gestão dos riscos relativos à qualidade;
 - d) Conhecimentos sobre as tecnologias atuais relevantes para a realização das inspeções;
 - e) Conhecimentos sobre as tecnologias atuais de fabrico de medicamentos experimentais.
2. As informações obtidas no âmbito das inspeções devem permanecer confidenciais.
3. As autoridades competentes devem garantir que os inspetores recebem a formação necessária para manter ou melhorar as suas competências. As necessidades de formação serão regularmente avaliadas pelas pessoas designadas para o efeito.
4. As autoridades competentes devem documentar as qualificações, formação e experiência de todos os inspetores. Estes registos devem ser mantidos atualizados.

*Artigo 22.º***Sistema de qualidade**

1. As autoridades competentes devem criar, implementar e atuar de acordo com um sistema de qualidade devidamente concebido para os seus inspetores. Este sistema de qualidade deve ser atualizado sempre que necessário.
2. Cada inspetor deve ser informado sobre os procedimentos operacionais normalizados a seguir e as suas funções, responsabilidades e obrigações de formação contínua. Esses procedimentos devem ser mantidos atualizados.

*Artigo 23.º***Imparcialidade dos inspetores**

As autoridades competentes devem assegurar que os inspetores exercem as suas funções sem qualquer influência indevida que possa afetar a sua imparcialidade e capacidade de avaliação.

Os inspetores devem ser independentes, em particular:

- a) Do promotor;
- b) Da direção e do pessoal do centro de ensaio clínico;
- c) Dos investigadores envolvidos nos ensaios clínicos, sempre que sejam utilizados medicamentos experimentais fabricados pelo fabricante inspecionado;
- d) Das pessoas que financiam o ensaio clínico em que o medicamento experimental é utilizado;
- e) Do fabricante.

Os inspetores devem apresentar uma declaração anual sobre os seus interesses financeiros ou outros interesses relacionados com as partes inspecionadas ou quaisquer outras ligações às mesmas. A autoridade competente deve ter em consideração essa declaração ao escolher os inspetores para cada inspeção específica.

*Artigo 24.º***Acesso às instalações**

O fabricante deve permitir o acesso dos inspetores às suas instalações e documentação em qualquer momento.

*Artigo 25.º***Suspensão ou revogação da autorização de fabrico**

Se a inspeção revelar que o titular de uma autorização a que se refere o artigo 61.º, n.º 1, do Regulamento (UE) n.º 536/2014 não cumpre as boas práticas de fabrico, como estabelecidas no direito da União, a autoridade competente pode, no que diz respeito a esse fabricante, suspender o fabrico ou as importações a partir de países terceiros de medicamentos experimentais para uso humano, ou suspender ou revogar a autorização relativamente a uma categoria de preparações ou a todas as preparações.

CAPITULO IV

DISPOSIÇÕES FINAIS*Artigo 26.º***Disposição transitória**

Os Estados-Membros podem continuar a aplicar as medidas nacionais de transposição adotadas ao abrigo da Diretiva 2003/94/CE da Comissão ⁽¹⁾ para o fabrico de medicamentos experimentais utilizados em ensaios clínicos regidos pela Diretiva 2001/20/CE do Parlamento Europeu e do Conselho ⁽²⁾, em conformidade com as disposições transitórias previstas no artigo 98.º do Regulamento (UE) n.º 536/2014.

*Artigo 27.º***Entrada em vigor**

O presente regulamento entra em vigor no vigésimo dia seguinte ao da sua publicação no *Jornal Oficial da União Europeia*.

É aplicável seis meses após a data de publicação no *Jornal Oficial da União Europeia* do aviso referido no artigo 82.º, n.º 3, do Regulamento (UE) n.º 536/2014, ou em 1 de abril de 2018, consoante a data que for posterior.

O presente regulamento é obrigatório em todos os seus elementos e diretamente aplicável em todos os Estados-Membros.

Feito em Bruxelas, em 23 de maio de 2017.

Pela Comissão

O Presidente

Jean-Claude JUNCKER

⁽¹⁾ Diretiva 2003/94/CE da Comissão, de 8 de outubro de 2003, que estabelece princípios e directrizes das boas práticas de fabrico de medicamentos para uso humano e de medicamentos experimentais para uso humano (JO L 262 de 14.10.2003, p. 22).

⁽²⁾ Diretiva 2001/20/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 4 de abril de 2001, relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas dos Estados-Membros respeitantes à aplicação de boas práticas clínicas na condução dos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano (JO L 121 de 1.5.2001, p. 34).