

KOMMISSIONENS DELEGERADE FÖRORDNING (EU) 2017/1569**av den 23 maj 2017****om komplettering av Europaparlamentets och rådets förordning (EU) nr 536/2014 vad gäller principer och riktlinjer för god tillverkningssed för prövningsläkemedel för humant bruk och rutiner för inspektioner****(Text av betydelse för EES)**

EUROPEISKA KOMMISSIONEN HAR ANTAGIT DENNA FÖRORDNING

med beaktande av fördraget om Europeiska unionens funktionssätt,

med beaktande av Europaparlamentets och rådets förordning (EU) nr 536/2014 av den 16 april 2014 om kliniska prövningar av humanläkemedel och om upphävande av direktiv 2001/20/EG ⁽¹⁾, särskilt artikel 63.1, och

av följande skäl:

- (1) Genom god tillverkningssed för prövningsläkemedel för humant bruk säkerställer man att det råder överensstämmelse mellan olika tillverkningssatser av samma prövningsläkemedel som används i samma eller olika kliniska prövningar, och att ändringar under utvecklingen av ett prövningsläkemedel dokumenteras och motiveras på lämpligt sätt. Tillverkningen av prövningsläkemedel är mer komplicerad än tillverkningen av godkända läkemedel eftersom det inte finns några bestämda rutiner och eftersom de kliniska prövningarna, och därmed också förpackningarna, kan utformas på olika sätt. Svårigheterna beror på att man ofta måste göra randomiseringar och maskera prövningsläkemedlets identitet vid kliniska prövningar (blindning). Vid tidpunkten för prövningen är man inte alltid fullt medveten om toxiciteten, styrkan och sensibiliseringspotentialen hos prövningsläkemedel för humant bruk, och behovet av att minimera riskerna för korskontaminering är därför ännu större än för godkända läkemedel. Av den anledningen bör tillverkningsmomenten omfattas av ett ytterst effektivt farmaceutiskt kvalitetssystem.
- (2) Principerna för god tillverkningssed är desamma för läkemedel som är godkända för att släppas ut på marknaden och för prövningsläkemedel. Ofta tillverkas både prövningsläkemedel och läkemedel som är godkända för att släppas ut på marknaden i samma anläggning. Därför bör principerna och riktlinjerna för god tillverkningssed för prövningsläkemedel för humant bruk i möjligaste mån anpassas till principerna och riktlinjerna för god tillverkningssed för humanläkemedel.
- (3) Enligt artikel 61.5 i förordning (EU) nr 536/2014 omfattas vissa processer inte av krav på tillstånd i enlighet med artikel 61.1 i den förordningen. I enlighet med artikel 63.2 i förordning (EU) nr 536/2014 är inte god tillverkningssed för prövningsläkemedel tillämplig på de processerna.
- (4) För att tillverkaren ska kunna följa god tillverkningssed för prövningsläkemedel måste tillverkaren och sponsorn samarbeta. Likaledes måste sponsorn samarbeta med tillverkaren för att kunna uppfylla kraven i förordning (EU) nr 536/2014. Om tillverkaren och sponsorn är olika juridiska personer bör deras skyldigheter gentemot varandra anges i ett tekniskt avtal mellan dem. Ett sådant avtal bör omfatta utbyte av inspektionsrapporter och utbyte av information om kvalitetsfrågor.
- (5) Prövningsläkemedel som importerats till unionen bör tillverkas enligt kvalitetsnormer som minst är likvärdiga med dem som fastställts i unionen. Därför bör endast sådana produkter få importeras till unionen som har tillverkats av en tredjelandsstillverkare som har tillstånd eller är behörig att tillverka produkterna i enlighet med lagarna i det land där tillverkaren är etablerad.
- (6) Alla tillverkare bör ha ett effektivt kvalitetssäkringssystem för sin tillverkning eller import. För att ett sådant system ska vara effektivt måste ett farmaceutiskt kvalitetssäkringssystem ha införts. Bra dokumentation är en

⁽¹⁾ EUT L 158, 27.5.2014, s. 1.

väsentlig del av ett kvalitetssäkringssystem. Tillverkarnas dokumentationssystem bör göra det möjligt att rekonstruera tillverkningsförfarandet för varje tillverkningsats och att se vilka ändringar som gjorts under utvecklingen av ett prövningsläkemedel.

- (7) Principer och riktlinjer för god tillverkningssed för prövningsläkemedel bör fastställas för kvalitetsstyrning, personal, lokaler, utrustning, dokumentation, produktion, kvalitetskontroll, verksamhet som lagts ut på entreprenad, reklamationer, återkallanden och egeninspektioner.
- (8) Det bör ställas krav på en produktspecifikation som innehåller all viktig referensdokumentation, så att man säkerställer att prövningsläkemedlen tillverkas i enlighet med god tillverkningssed för prövningsläkemedel och tillståndet för klinisk prövning.
- (9) Med anledning av att prövningsläkemedel för avancerad terapi har särskilda karakteristika, bör bestämmelserna om god tillverkningssed anpassas till dessa produkter i enlighet med en riskbaserad metod. När det gäller läkemedel för avancerad terapi som saluförs i unionen föreskrivs en sådan anpassning i artikel 5 i Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1394/2007⁽¹⁾. Kommissionens riktlinjer som avses i artikel 5 i förordning (EG) nr 1394/2007 bör också innehålla de krav för god tillverkningssed som är tillämpliga på prövningsläkemedel för avancerad terapi.
- (10) För att säkerställa att principerna och riktlinjerna för god tillverkningssed följs bör man fastställa bestämmelser för de inspektioner som görs av medlemsstaternas behöriga myndigheter. Medlemsstaterna bör inte vara skyldiga att rutinmässigt göra inspektioner hos tredjelandstillverkare av prövningsläkemedel. Behovet av sådana inspektioner bör fastställas i enlighet med en riskbaserad metod, men tredjelandstillverkarna bör bli föremål för inspektioner åtminstone om det finns misstankar om att prövningsläkemedlen inte tillverkas enligt kvalitetsnormer som minst är likvärdiga med dem som gäller i unionen.
- (11) Inspektörerna bör beakta kommissionens riktlinjer för god tillverkningssed för prövningsläkemedel för humant bruk. För att erhålla och bibehålla ömsesidigt erkännande av inspektionsresultat i unionen och underlätta medlemsstaternas samarbete bör man utveckla allmänt erkända standarder för inspektioner av god tillverkningssed för prövningsläkemedel i form av förfaranden. Kommissionens riktlinjer och dessa förfaranden bör upprätthållas och regelbundet uppdateras i enlighet med den tekniska och vetenskapliga utvecklingen.
- (12) Under inspektionerna av en anläggning bör inspektörerna kontrollera om en anläggning iakttar god tillverkningssed både för prövningsläkemedel och läkemedel som är godkända för att släppas ut på marknaden. Av den anledningen och för att säkerställa effektiv tillsyn bör förfarandena och befogenheten att göra inspektioner för att kontrollera att god tillverkningssed för prövningsläkemedel för humant bruk följs i möjligaste mån anpassas till god tillverkningssed för humanläkemedel.
- (13) Inspektörerna bör ha de befogenheter som behövs för att säkerställa att inspektionerna blir effektiva.
- (14) Medlemsstaterna bör kunna vidta åtgärder om god tillverkningssed för prövningsläkemedel för humant bruk inte följs.
- (15) De behöriga myndigheterna bör åläggas att inrätta kvalitetssystem som säkerställer att rutinerna för inspektionerna följs och ständigt övervakas. Ett välfungerande kvalitetssystem bör omfatta en organisationsstruktur, tydliga processer och rutiner, inklusive de standardrutiner som inspektörerna ska följa när de utför sitt arbete, närmare information om inspektörernas uppgifter och ansvar samt kraven på utbildning, samt adekvata resurser och mekanismer för att åtgärda bristande efterlevnad.
- (16) Denna förordning bör bli tillämplig samma dag som kommissionens direktiv (EU) 2017/1572⁽²⁾.

⁽¹⁾ Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1394/2007 av den 13 november 2007 om läkemedel för avancerad terapi och om ändring av direktiv 2001/83/EG och förordning (EG) nr 726/2004 (EUT L 324, 10.12.2007, s. 121).

⁽²⁾ Kommissionens direktiv (EU) 2017/1572 av den 15 september 2017 om komplettering av Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG vad gäller principer och riktlinjer för god tillverkningssed för humanläkemedel (se sidan 44 i detta nummer av EUT).]

HÄRIGENOM FÖRESKRIVS FÖLJANDE.

KAPITEL I

ALLMÄNNA BESTÄMMELSER

Artikel 1

Syfte

Denna förordning anger principerna och riktlinjerna för god tillverkningssed för prövningsläkemedel för humant bruk som får tillverkas eller importeras endast med ett sådant tillstånd som avses i artikel 61.1 i förordning (EU) nr 536/2014, och den fastställer rutinerna för inspektioner av att tillverkarna följer god tillverkningssed i enlighet med artikel 63.4 i den förordningen.

Artikel 2

Definitioner

I denna förordning gäller följande definitioner:

1. *tillverkare*: varje person som bedriver verksamhet för vilken det krävs ett tillstånd i enlighet med artikel 61.1 i förordning (EU) nr 536/2014.
2. *tredjelandstillverkare*: varje person som är etablerad i ett tredjeland och ägnar sig åt tillverkning i det tredjelandet.
3. *produktspecifikation*: referensdokumentation som innehåller, eller hänvisar till, dokumentation innehållande alla uppgifter som behövs för att utarbeta ingående skriftliga anvisningar för bearbetning, förpackning, kvalitetskontroll, testning och satsfrisläppning av ett prövningsläkemedel och för att certifiera tillverkningsatser.
4. *validering*: åtgärd som i enlighet med principerna om god tillverkningssed visar att ett förfarande, en process, utrustning, material, en verksamhet eller ett system faktiskt ger det förväntade resultatet.

KAPITEL II

GOD TILLVERKNINGSSED

Artikel 3

Efterlevnad av god tillverkningssed

1. Tillverkaren ska säkerställa att tillverkningen sker i enlighet med god tillverkningssed för prövningsläkemedel som anges i denna förordning och för vilka det krävs ett sådant tillstånd som avses i artikel 61.1 i förordning (EU) nr 536/2014.
2. Vid import av ett prövningsläkemedel ska innehavare av det tillstånd som avses i artikel 61.1 i förordning (EU) nr 536/2014 säkerställa att produkterna har tillverkats enligt kvalitetsnormer som minst är likvärdiga med dem som fastställs i den här förordningen och i förordning (EU) nr 536/2014 och att tredjelandstillverkaren har tillstånd eller är behörig i enlighet med det landets lagar att tillverka prövningsläkemedlet i det tredjelandet.

Artikel 4

Överensstämmelse med tillståndet för klinisk prövning

1. Tillverkaren ska säkerställa att alla moment i tillverkningen av prövningsläkemedel sker i enlighet med den dokumentation och information som sponsorn lämnat i enlighet med artikel 25 i förordning (EU) nr 536/2014 och som godkänts i enlighet med förfarandet i kapitel II eller, om dokumentationen och informationen ändrats i ett senare skede, i kapitel III i den förordningen.
2. Tillverkaren ska regelbundet se över tillverkningsmetoderna med beaktande av den vetenskapliga och tekniska utvecklingen och sponsorns erfarenheter i samband med utvecklingen av prövningsläkemedlet.

Tillverkaren ska informera sponsorn om sina översyner av tillverkningsmetoderna.

Om det till följd av en översyn krävs en ändring av tillståndet för klinisk prövning ska ansökan om ändring lämnas in i enlighet med artikel 16 i förordning (EU) nr 536/2014 om ändringen av den kliniska prövningen utgör en väsentlig ändring, och i enlighet med artikel 81.9 i den förordningen om ändringen av den kliniska prövningen inte utgör en väsentlig ändring.

*Artikel 5***Farmaceutiskt kvalitetssystem**

1. Tillverkaren ska inrätta, genomföra och upprätthålla effektiva rutiner för att säkerställa att prövningsläkemedlen har den kvalitet som krävs för den avsedda användningen. Dessa rutiner ska innefatta fastställande av god tillverknings- och kvalitetskontroll.
2. Ledningen och personalen på de olika avdelningarna ska delta i arbetet med det farmaceutiska kvalitetssystemet.

*Artikel 6***Personal**

1. På varje tillverkningsställe ska tillverkaren ha tillräckligt med kompetent personal med lämplig utbildning för att säkerställa att prövningsläkemedlen har den kvalitet som krävs för den avsedda användningen.
2. Åliggandena för personal i arbetsledande och övervakande ställning och de sakkunniga personer som ansvarar för att god tillverknings- och kvalitetskontroll införs och tillämpas ska klargöras i arbetsbeskrivningar. Den inbördes hierarkin ska anges i en organisationsplan. Organisationsplanen och arbetsbeskrivningarna ska godkännas i enlighet med tillverkarens interna förfaranden.
3. Den personal som avses i punkt 2 ska ges sådana befogenheter att den kan fullgöra sina åtaganden på ett korrekt sätt.
4. Personalen ska ges introduktionsutbildning och fortbildning på i synnerhet följande områden:
 - a) Begreppet farmaceutisk kvalitet i teori och praktisk tillämpning.
 - b) God tillverknings- och kvalitetskontroll.

Tillverkaren ska kontrollera att utbildningen är effektiv.

5. Tillverkaren ska utfärda hygienföreskrifter, inklusive förfaranden som avser personalens hälsa, hygien och klädsel. Föreskrifterna ska anpassas till de tillverkningsmoment som ska utföras. Tillverkaren ska säkerställa att föreskrifterna följs.

*Artikel 7***Lokaler och utrustning**

1. Tillverkaren ska säkerställa att lokaler och tillverkningsutrustning är belägna, utformade, konstruerade, anpassade och underhållna på ett sätt som lämpar sig för den avsedda verksamheten.
2. Tillverkaren ska säkerställa att lokaler och tillverkningsutrustning är planerade, utformade och hanteras på ett sådant sätt att riskerna för misstag minimeras och att effektiv rengöring och underhåll är möjligt, så att man undviker kontaminering, korskontaminering och annan ogynnsam inverkan på prövningsläkemedlets kvalitet.
3. Tillverkaren ska säkerställa att lokaler och utrustning som är avsedda att användas vid tillverkningsmoment som har avgörande betydelse för prövningsläkemedlets kvalitet omfattas av särskilda krav och särskild validering.

*Artikel 8***Dokumentation**

1. Tillverkaren ska inrätta och upprätthålla ett dokumentationssystem över följande, i tillämpliga fall med beaktande av den verksamhet som bedrivs:
 - a) Specifikationer.
 - b) Tillverkningsmetoder.
 - c) Anvisningar för bearbetning och förpackning.

- d) Förfaranden och protokoll, inklusive förfaranden för normalt förekommande tillverkningsprocesser och tillverkningsförhållanden.
- e) Journaler, särskilt över de olika tillverkningsprocesserna och tillverkningssatserna.
- f) Tekniska avtal.
- g) Analysintyg.

Dokumentationen om prövningsläkemedlet ska överensstämma med produktspecifikationen i tillämpliga fall.

2. Dokumentationssystemet ska säkerställa uppgifternas kvalitet och integritet. Handlingarna ska vara tydliga, fria från felaktigheter och uppdaterade.
3. Tillverkaren ska spara produktspecifikationen och dokumentationen för varje tillverkningsats i minst fem år efter att den sista kliniska prövning under vilken tillverkningsatsen användes, har slutförts eller avbrutits.
4. När dokumentationen lagras med hjälp av elektroniska, fotografiska eller andra databehandlingssystem ska tillverkaren först validera dessa system för att säkerställa att uppgifterna bevaras på tillfredsställande sätt under den lagringstid som anges i punkt 3. Uppgifter som lagras med dessa system ska enkelt kunna göras tillgängliga i läsbar form.
5. De elektroniskt lagrade uppgifterna ska skyddas mot obehörig åtkomst, förlust eller skador genom exempelvis duplicering, säkerhetskopiering och överföring till ett annat lagringssystem. En logg ska upprätthållas i form av journaler över alla relevanta ändringar och strykningar i dessa uppgifter.
6. Dokumentationen ska lämnas till den behöriga myndigheten på begäran.

Artikel 9

Produktion

1. Tillverkaren ska utföra produktionsmomenten i enlighet med i förväg upprättade anvisningar och förfaranden.

Tillverkaren ska säkerställa att det finns lämpliga och tillräckliga resurser för processkontroll och att alla processavvikelser och produktfel dokumenteras och undersöks grundligt.

2. Tillverkaren ska vidta lämpliga tekniska eller organisatoriska åtgärder för att undvika korskontaminering och oavsiktlig blandning av substanser. Särskild uppmärksamhet ska fästas vid hanteringen av prövningsläkemedel under och efter en blindning.
3. Tillverkningsprocessen ska valideras i sin helhet i den mån det är lämpligt, med beaktande av produktutvecklingskedet.

Tillverkaren ska identifiera de processteg som säkerställer försökspersonens säkerhet, såsom sterilisering, och tillförlitligheten och robustheten hos de data som genereras vid kliniska prövningar. Dessa kritiska processteg ska valideras och regelbundet revalideras.

Alla steg i utformningen och utvecklingen av tillverkningsprocessen ska dokumenteras fullt ut.

Artikel 10

Kvalitetskontroll

1. Tillverkaren ska inrätta och upprätthålla ett system för kvalitetskontroll som står under tillsyn av en person med erforderliga kvalifikationer som är oberoende av produktionen.

Den personen ska ha tillgång till ett eller flera kontrolllaboratorier med lämplig personal och utrustning för att utföra granskning och testning av utgångsmaterial och förpackningsmaterial samt testning av mellanprodukter och färdiga prövningsläkemedel.

2. Tillverkaren ska säkerställa att kontrolllaboratorierna överensstämmer med den information som lämnats i den ansökan som avses i artikel 25.1 i förordning (EU) nr 536/2014 och som godkänts av medlemsstaterna.
3. När prövningsläkemedel importeras från tredjeländer ska det inte vara obligatoriskt att utföra analyskontroller i unionen.

4. Under slutkontrollen av det färdiga provningsläkemedlet, och innan det frisläpps av tillverkaren, ska tillverkaren beakta
- analysresultaten,
 - produktionsförhållandena,
 - resultaten av processkontrollen,
 - granskningen av tillverkningshandlingarna,
 - produktens överensstämmelse med specifikationerna,
 - produktens överensstämmelse med tillståndet för klinisk prövning,
 - granskningen av den slutliga förpackningen.

Artikel 11

Bevarande av prover som används för kvalitetskontroll

1. Tillverkaren ska behålla tillräckligt många prover på varje tillverkningsavsats av produkter i bulk, på centrala förpackningsdelar som används till varje tillverkningsavsats av färdiga provningsläkemedel och på varje tillverkningsavsats av färdiga provningsläkemedel i minst två år efter att den sista kliniska prövning under vilken tillverkningsavsatsen användes har slutförts eller avbrutits.

Prover av annat utgångsmaterial än lösningsmedel, gaser eller vatten som har använts i tillverkningsprocessen ska behållas av tillverkaren i minst två år efter att provningsläkemedlet har frisläppts. Denna period får dock förkortas om stabilitetstiden för utgångsmaterialet, enligt gällande specifikation, är kortare.

I samtliga fall ska tillverkaren hålla prover tillgängliga för den behöriga myndigheten.

2. Efter ansökan från tillverkaren får den behöriga myndigheten medge undantag från punkt 1 när det gäller provtagning och lagring av utgångsmaterial och vissa produkter som tillverkas separat eller i små mängder eller vars lagring kan ge upphov till särskilda problem.

Artikel 12

Skyldigheter för sakkunniga personer

1. Den sakkunniga person som avses i artikel 61.2 b i förordning (EU) nr 536/2014 ska ansvara för följande:
- När det gäller provningsläkemedel som har tillverkats i den berörda medlemsstaten, kontroll av att varje avsats av läkemedel har tillverkats och kontrollerats i enlighet med kraven för god tillverkningssed för provningsläkemedel i den här förordningen och informationen i artikel 25 i förordning (EU) nr 536/2014, med beaktande av de riktlinjer som avses i artikel 63.1 i den förordningen.
 - När det gäller provningsläkemedel som har tillverkats i ett tredjeland, kontroll av att varje avsats av läkemedel har tillverkats och kontrollerats i enlighet med kvalitetsnormer som minst är likvärdiga med dem som fastställs i den här förordningen och informationen i artikel 25 i förordning (EU) nr 536/2014, med beaktande av de riktlinjer som avses i artikel 63.1 i den förordningen.

Den sakkunniga personen ska intyga i en journal eller någon annan likvärdig handling som upprättats för detta ändamål att varje tillverkningsavsats uppfyller kraven i punkt 1.

2. Denna journal eller likvärdiga handling ska uppdateras allt eftersom arbetet utförs och stå till den behöriga myndighetens förfogande i minst fem år efter att den sista kliniska prövning under vilken tillverkningsavsatsen användes har slutförts eller formellt avbrutits.

Artikel 13

Verksamhet som lagts ut på entreprenad

1. Om ett tillverkningsmoment eller verksamhet som hänger samman med tillverkningen har lagts ut på entreprenad, ska detta omfattas av ett skriftligt kontrakt.

2. I kontraktet ska det tydligt anges vilka skyldigheter de båda parterna har. Det ska anges att kontraktstagaren är skyldig att följa god tillverkningssed och anges på vilket sätt den sakkunniga person som ska intyga att tillverknings-satserna uppfyller kraven ska fullgöra sina skyldigheter.
3. Kontraktstagaren får inte lägga ut någon del av det arbete som ska utföras enligt kontraktet på andra underleverantör utan skriftligt medgivande från kontraktsgivaren.
4. Kontraktstagaren ska följa de principer och riktlinjer för god tillverkningssed som är tillämpliga på den berörda verksamheten och tillåta inspektioner utförda av den behöriga myndigheten i enlighet med artikel 63.4 i förordning (EU) nr 536/2014.

Artikel 14

Reklamationer, återkallande av produkter och avblindning i nödfall

1. Tillverkaren ska i samarbete med sponsorn tillämpa ett system för att registrera och behandla reklamationer samt ett effektivt system för att snabbt och när som helst kunna återkalla prövningsläkemedel som redan befinner sig i distributionsnätet. Varje reklamation som avser ett fel ska registreras och undersökas av tillverkaren, som sedan informerar sponsorn och de berörda medlemsstaternas behöriga myndighet om varje fel som kan medföra återkallande eller onormala leveransbegränsningar.

Alla prövningsställen ska anges, och i den mån det är möjligt ska destinationsländerna anges.

När det gäller ett godkänt prövningsläkemedel ska tillverkaren i samarbete med sponsorn informera innehavaren av godkännandet för försäljning om eventuella fel som kan härledas till det läkemedlet.

2. Om det i prövningsprotokollet ställs krav på blindning av prövningsläkemedlen ska tillverkaren tillsammans med sponsorn tillämpa ett förfarande för att snabbt avblinda blindade läkemedel, när så behövs för att snabbt kunna återkalla dem i enlighet med punkt 1. Tillverkaren ska säkerställa att förfarandet innebär att det blindade läkemedlets identitet endast avslöjas när det är nödvändigt.

Artikel 15

Tillverkarens egeninspektioner

Tillverkaren ska göra återkommande inspektioner som en del av det farmaceutiska kvalitetssystemet för att kontrollera att god tillverkningssed införs och iakttas. Tillverkaren ska vidta nödvändiga korrigerande åtgärder och införa nödvändiga förebyggande åtgärder.

Tillverkaren ska spara dokumentation om alla sådana inspektioner och efterföljande korrigerande åtgärder eller förebyggande åtgärder.

Artikel 16

Prövningsläkemedel för avancerad terapi

När läkemedel för avancerad terapi används som prövningsläkemedel bör principerna för god tillverkningssed vara anpassade till deras särskilda karakteristika. Prövningsläkemedel som samtidigt är läkemedel för avancerad terapi ska tillverkas i enlighet med de riktlinjer som avses i artikel 5 i förordning (EG) nr 1394/2007.

KAPITEL III

INSPEKTIONER

Artikel 17

Tillsyn genom inspektioner

1. Genom regelbundna inspektioner i enlighet med artikel 63.4 i förordning (EU) nr 536/2014 ska medlemsstaten säkerställa att innehavare av ett sådant tillstånd som avses i artikel 61.1 i den förordningen följer principerna för god tillverkningssed i den här förordningen och beaktar de riktlinjer som avses i artikel 63.1 andra stycket i förordning (EU) nr 536/2014.

2. Utan att det påverkar tillämpningen av eventuella överenskommelser mellan unionen och tredjeländer får en behörig myndighet kräva att en tredjelandstillverkare underkastar sig en inspektion i enlighet med artikel 63.4 i förordning (EU) nr 536/2014 och den här förordningen. Den här förordningen ska i tillämpliga delar tillämpas på sådana inspektioner i tredjeländer.

3. Medlemsstaterna ska göra inspektioner hos tredjelandstillverkare för att säkerställa att provningsläkemedel som importerats till unionen har tillverkats enligt kvalitetsnormer som minst är likvärdiga med dem som fastställts i unionen.

Medlemsstaterna är inte skyldiga att rutinmässigt göra inspektioner hos tredjelandstillverkare av provningsläkemedel. Behovet av sådana inspektioner ska baseras på en riskbedömning, men inspektioner ska åtminstone göras om medlemsstaterna har fog att misstänka att de kvalitetsnormer som tillämpas på tillverkning av provningsläkemedel som importas till unionen är lägre än dem som fastställs i den här förordningen och i de riktlinjer som avses i artikel 63.1 andra stycket i förordning (EU) nr 536/2014.

4. Inspektionerna får vid behov göras utan anmälan.

5. Efter en inspektion ska inspektören upprätta en inspektionsrapport. Innan rapporten antas av den behöriga myndigheten ska tillverkaren ges möjlighet att lämna synpunkter på rapportresultaten.

6. Om resultaten i slutrapporten visar att tillverkaren följer god tillverkningssed för provningsläkemedel ska den behöriga myndigheten inom 90 dagar från inspektionen utfärda ett intyg på god tillverkningssed till tillverkaren.

7. Den behöriga myndigheten ska lägga in det intyg på god tillverkningssed som den utfärdat i den unionsdatabas som avses i artikel 111.6 i Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG⁽¹⁾.

8. Om inspektionen visar att tillverkaren inte följer god tillverkningssed för provningsläkemedel ska den behöriga myndigheten lägga in den informationen i den unionsdatabas som avses i artikel 111.6 i direktiv 2001/83/EG.

9. Den behöriga myndigheten ska, på motiverad begäran, skicka de inspektionsrapporter som avses i punkt 5 elektroniskt till de behöriga myndigheterna i andra medlemsstater eller till Europeiska läkemedelsmyndigheten (nedan kallad *läkemedelsmyndigheten*).

10. Den behöriga myndigheten ska föra in uppgifterna om det tillstånd som avses i artikel 61.1 i förordning (EU) nr 536/2014 i den unionsdatabas som avses i artikel 111.6 i direktiv 2001/83/EG.

Artikel 18

Samarbete om och samordning av inspektioner

De behöriga myndigheterna ska samarbeta sinsemellan och med läkemedelsmyndigheten när det gäller inspektioner. De ska dela information med läkemedelsmyndigheten om såväl planerade som genomförda inspektioner.

Artikel 19

Erkännande av inspektionsresultaten

1. Slutsatserna i den inspektionsrapport som avses i artikel 17.5 ska vara giltiga i hela unionen.

Om en behörig myndighet av hänsyn till folkhälsan i undantagsfall inte kan godta slutsatserna från en inspektion i enlighet med artikel 63.4 i förordning (EU) nr 536/2014, ska den behöriga myndigheten dock omedelbart underrätta kommissionen och läkemedelsmyndigheten. Läkemedelsmyndigheten ska underrätta övriga berörda behöriga myndigheter.

2. När kommissionen underrättas i enlighet med punkt 1 andra stycket får den, efter samråd med den behöriga myndighet som inte kunde godta rapporten, begära att den inspektör som gjorde inspektionen gör en ny inspektion. Inspektören får åtföljas av två inspektörer från andra behöriga myndigheter som inte berörs av meningsskiljaktigheten.

⁽¹⁾ Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG av den 6 november 2001 om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel (EUTL 311, 28.11.2001, s. 67).

*Artikel 20***Inspektörernas befogenheter**

1. Den behöriga myndigheten ska förse inspektörerna med lämplig legitimation.
2. Inspektörerna ska ha befogenhet att
 - a) besöka och inspektera tillverkarens lokaler och de kontrolllaboratorier som för tillverkarens räkning har gjort kontroller i enlighet med artikel 10,
 - b) ta prover, även i syfte att få en oberoende analys utförd av ett officiellt laboratorium för läkemedelskontroll eller av ett annat laboratorium som medlemsstaten anvisat för detta ändamål, och
 - c) granska all dokumentation som rör syftet med inspektionen, kopiera journaler eller tryckt dokumentation, skriva ut elektroniska journaler och fotografera tillverkarens lokaler och utrustning.

*Artikel 21***Inspektörernas kompetens och skyldigheter**

1. Den behöriga myndigheten ska säkerställa att inspektörerna har lämpliga kvalifikationer samt lämplig erfarenhet och kunskap. Inspektörerna ska särskilt
 - a) ha erfarenhet av och kunskap om inspektionsprocessen,
 - b) kunna göra sakkunniga bedömningar av om kraven i god tillverkningssed följs,
 - c) kunna tillämpa principerna för kvalitetsriskhantering,
 - d) ha kunskap om aktuell teknik som är relevant för inspektionerna,
 - e) ha kunskap om aktuell teknik när det gäller tillverkning av prövningsläkemedel.
2. Sådan information som erhållits till följd av inspektioner ska vara konfidentiell.
3. De behöriga myndigheterna ska säkerställa att inspektörerna får erforderlig utbildning för att upprätthålla eller förbättra sin kompetens. Deras behov av utbildning ska regelbundet bedömas av de personer som utsetts för detta.
4. Den behöriga myndigheten ska dokumentera varje inspektörs kvalifikationer, utbildning och erfarenhet. Denna dokumentation ska hållas aktuell.

*Artikel 22***Kvalitetssystem**

1. De behöriga myndigheterna ska inrätta, genomföra och följa ett väl utformat kvalitetssystem för sina inspektörer. Kvalitetssystemet ska uppdateras vid behov.
2. Varje inspektör ska få information om standardrutinerna och sina uppgifter och ansvar samt kraven på fortbildning. Dessa förfaranden ska hållas aktuella.

*Artikel 23***Inspektörernas opartiskhet**

Den behöriga myndigheten ska säkerställa att inspektörerna inte är utsatta för någon otillbörlig påverkan som skulle kunna inverka på deras opartiskhet och bedömning.

Inspektörerna ska vara oberoende av i synnerhet

- a) sponsorn,
- b) prövningsställets ledning och personal,
- c) de provare som deltar i de kliniska prövningarna, om de prövningsläkemedel som används har tillverkats av den tillverkare som är föremål för inspektion,
- d) de personer som finansierar den kliniska prövning där prövningsläkemedlet används, och
- e) tillverkaren.

Inspektörerna ska varje år avge en förklaring om sina ekonomiska intressen och andra kopplingar till de parter som är föremål för inspektion. Den behöriga myndigheten ska beakta förklaringen när den utser inspektörer till en inspektion.

*Artikel 24***Tillträde till lokaler**

Tillverkaren ska när som helst ge inspektörerna tillträde till lokalerna och tillgång till dokumentation.

*Artikel 25***Tillfälligt eller slutgiltigt återkallande av ett tillverkningstillstånd**

Om en inspektion visar att innehavaren av ett sådant tillstånd som avses i artikel 61.1 i förordning (EU) nr 536/2014 inte följer god tillverkningssed enligt unionslagstiftningen, får den behöriga myndigheten när det gäller denna tillverkare tillfälligt stoppa tillverkningen eller importen från tredjeländer av prövningsläkemedel för humant bruk, eller tillfälligt eller slutgiltigt återkalla tillståndet för en produktkategori eller för alla produkter.

KAPITEL IV

SLUTBESTÄMMELSER*Artikel 26***Övergångsbestämmelse**

Medlemsstaterna får fortsätta att tillämpa de nationella övergångsbestämmelserna enligt kommissionens direktiv 2003/94/EG ⁽¹⁾ på tillverkning av prövningsläkemedel som används vid kliniska prövningar som regleras av Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/20/EG ⁽²⁾, i enlighet med övergångsbestämmelserna i artikel 98 i förordning (EU) nr 536/2014.

*Artikel 27***Ikraftträdande**

Denna förordning träder i kraft den tjugonde dagen efter det att den har offentliggjorts i *Europeiska unionens officiella tidning*.

Den ska tillämpas från och med sex månader efter offentliggörandet i *Europeiska unionens officiella tidning* av det meddelande som avses i artikel 82.3 i förordning (EU) nr 536/2014, eller den 1 april 2018, beroende på vilket som inträffar sist.

Denna förordning är till alla delar bindande och direkt tillämplig i alla medlemsstater.

Utfärdat i Bryssel den 23 maj 2017.

På kommissionens vägnar

Jean-Claude JUNCKER

Ordförande

⁽¹⁾ Kommissionens direktiv 2003/94/EG av den 8 oktober 2003 om fastställande av principer och riktlinjer för god tillverkningssed i fråga om humanläkemedel och prövningsläkemedel för humant bruk (EUT L 262, 14.10.2003, s. 22).

⁽²⁾ Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/20/EG av den 4 april 2001 om tillnärmning av medlemsstaternas lagar och andra författningar rörande tillämpning av god klinisk sed vid kliniska prövningar av humanläkemedel (EGT L 121, 1.5.2001, s. 34).