

REGULAMENTUL DELEGAT (UE) 2017/1569 AL COMISIEI**din 23 mai 2017****de completare a Regulamentului (UE) nr. 536/2014 al Parlamentului European și al Consiliului prin precizarea principiilor și a orientărilor pentru buna practică de fabricație a medicamentelor de uz uman experimentale și a modalităților de realizare a inspecțiilor****(Text cu relevanță pentru SEE)**

COMISIA EUROPEANĂ,

având în vedere Tratatul privind funcționarea Uniunii Europene,

având în vedere Regulamentul (UE) nr. 536/2014 al Parlamentului European și al Consiliului din 16 aprilie 2014 privind studiile clinice intervenționale cu medicamente de uz uman și de abrogare a Directivei 2001/20/CE ⁽¹⁾, în special articolul 63 alineatul (1),

întrucât:

- (1) Buna practică de fabricație a medicamentelor de uz uman experimentale asigură faptul că există coerență între loturile compuse din același medicament experimental utilizat în același trial clinic sau în trialuri diferite, precum și că modificările efectuate pe parcursul dezvoltării unui medicament experimental sunt documentate și justificate în mod corespunzător. Fabricarea medicamentelor experimentale implică provocări suplimentare în comparație cu fabricarea medicamentelor autorizate deoarece nu există proceduri fixe, există o diversitate de concepții ale trialurilor clinice și, în consecință, a modalităților de ambalare. Respectivele provocări se datorează, adesea, necesității de a realiza randomizarea și de a ascunde identitatea medicamentelor experimentale în scopul realizării corecte a trialului clinic (procedeu orb/codificare). Este posibil ca toxicitatea, potența și potențialul de sensibilizare al medicamentelor de uz uman experimentale să nu fie pe deplin înțelese la momentul desfășurării trialului, iar necesitatea de a reduce la minimum toate riscurile de contaminare încrucișată are, prin urmare, o importanță și mai mare decât pentru medicamentele autorizate. Din cauza acestei complexități, operațiunile de fabricație ar trebui să facă obiectul unui sistem foarte eficient de asigurare a calității farmaceutice.
- (2) Buna practică de fabricație atât a medicamentelor autorizate care urmează să fie introduse pe piață, cât și a medicamentelor experimentale, se bazează pe aceleași principii. Aceleași unități de fabricație vor produce, adesea, atât medicamente experimentale, cât și medicamente care sunt autorizate să fie introduse pe piață. Din acest motiv, principiile și orientările privind buna practică de fabricație care vizează medicamentele de uz uman experimentale ar trebui aliniate, într-o cât mai mare măsură posibilă, celor aplicabile medicamentelor de uz uman.
- (3) În conformitate cu articolul 61 alineatul (5) din Regulamentul (UE) nr. 536/2014, anumite procese nu necesită autorizarea menționată la articolul 61 alineatul (1) din regulamentul respectiv. În conformitate cu articolul 63 alineatul (2) din Regulamentul (UE) nr. 536/2014, buna practică de fabricație a medicamentelor experimentale nu se aplică respectivelor procese.
- (4) Pentru ca un producător să fie în măsură să respecte buna practică de fabricație a medicamentelor experimentale, este necesar ca el să coopereze cu sponsorul. De asemenea, pentru ca sponsorul să respecte cerințele prevăzute în Regulamentul (UE) nr. 536/2014, este necesară cooperarea cu producătorul. În cazul în care producătorul și sponsorul sunt entități juridice diferite, obligațiile reciproce ale producătorului și ale sponsorului ar trebui specificate într-un acord tehnic încheiat între ei. Un astfel de acord ar trebui să prevadă partajarea rapoartelor de inspecție și schimbul de informații cu privire la calitate.
- (5) Medicamentele experimentale importate în Uniune ar trebui să fie fabricate prin aplicarea unor standarde referitoare la calitate cel puțin echivalente celor din Uniune. Din acest motiv, în Uniune ar trebui să poată fi importate numai produsele fabricate de un producător dintr-o țară terță care are dreptul sau este autorizat în acest sens în conformitate cu legislația din țara în care își are sediul.
- (6) Toți producătorii ar trebui să pună în aplicare un sistem eficace de asigurare a calității operațiunilor lor de fabricație sau de import. Pentru ca un astfel de sistem să fie eficace, este nevoie să se pună în aplicare un sistem

⁽¹⁾ JO L 158, 27.5.2014, p. 1.

de calitate farmaceutică. O documentație bine întocmită constituie o parte esențială a sistemului de asigurare a calității. Sistemul de documentație al producătorilor trebuie să permită reconstituirea istoricului fabricației fiecărui lot, precum și a oricăror modificări introduse în cursul dezvoltării unui medicament experimental.

- (7) Principiile și orientările privind buna practică de fabricație care vizează medicamentele experimentale ar trebui să fie elaborate în relație cu gestionarea calității, cu personalul, sediile, echipamentele, documentația, producția, controlul calității, activitățile externalizate, reclamațiile și retragerea de pe piață, precum și cu autoinspecția.
- (8) Este adecvat să existe un dosar care să conțină specificațiile produselor și care să reunească și să conțină toate documentele de referință esențiale pentru a se asigura că medicamentele experimentale sunt fabricate în conformitate cu buna practică de fabricație pentru medicamentele experimentale și cu autorizația trialurilor clinice.
- (9) Având în vedere caracteristicile speciale ale medicamentelor experimentale care reprezintă terapii avansate, dispozițiile privind buna practică de fabricație ar trebui să fie adaptate la aceste produse în conformitate cu o abordare bazată pe riscuri. În ceea ce privește medicamentele care reprezintă terapii avansate și care sunt comercializate în Uniune, articolul 5 din Regulamentul (CE) nr. 1394/2007 al Parlamentului European și al Consiliului ⁽¹⁾ prevede o astfel de adaptare. Orientările Comisiei menționate la articolul 5 din Regulamentul (CE) nr. 1394/2007 ar trebui, de asemenea, să stabilească cerințele privind buna practică de fabricație aplicabile medicamentelor experimentale care reprezintă terapii avansate.
- (10) Pentru a asigura conformitatea cu principiile și orientările vizând buna practică de fabricație a medicamentelor experimentale, ar trebui stabilite dispoziții privind inspecțiile efectuate de autoritățile competente ale statelor membre. Statele membre nu ar trebui să fie obligate să inspecteze în mod regulat producători din țări terțe de medicamente experimentale. Necesitatea unor astfel de inspecții ar trebui stabilită în conformitate cu o abordare bazată pe riscuri, iar producătorii din țări terțe ar trebui inspectați cel puțin în cazul în care se suspectează că medicamentele experimentale nu sunt fabricate prin aplicarea unor standarde referitoare la calitate cel puțin echivalente celor aplicate în Uniune.
- (11) Inspectorii ar trebui să ia în considerare orientările Comisiei privind buna practică de fabricație a medicamentelor de uz uman experimentale. Pentru a obține și a menține recunoașterea reciprocă a rezultatelor inspecțiilor în cadrul Uniunii și pentru a facilita cooperarea statelor membre, ar trebui să fie elaborate standarde recunoscute în comun de efectuare a inspecțiilor vizând buna practică de fabricație a medicamentelor experimentale, sub formă de proceduri. Orientările Comisiei și aceste proceduri ar trebui să fie menținute și actualizate în mod regulat, în funcție de progresele tehnice și științifice.
- (12) În timpul inspecțiilor unui sediu de producție, inspectorii ar trebui să verifice dacă se respectă buna practică de fabricație, atât în ceea ce privește medicamentele experimentale, cât și cele autorizate pentru a fi introduse pe piață. Din acest motiv și pentru a asigura o supraveghere eficientă, procedurile și competențele de a desfășura inspecții pentru a verifica faptul că buna practică de fabricație pentru medicamentele de uz uman experimentale se aplică ar trebui să fie aliniate, pe cât posibil, celor pentru medicamentele de uz uman.
- (13) Pentru a se asigura faptul că inspecțiile sunt eficiente, inspectorii ar trebui să fie abilitați în mod corespunzător.
- (14) Statele membre ar trebui să fie în măsură acționeze în caz de neconformitate cu buna practică de fabricație a medicamentelor experimentale de uz uman.
- (15) Autoritățile competente ar trebui să fie obligate să instituie sisteme de calitate pentru a se asigura că procedurile de inspecție sunt respectate și monitorizate în mod consecvent. Un sistem de asigurare a calității care funcționează bine ar trebui să cuprindă o structură organizațională, procese și proceduri clare, inclusiv proceduri-standard de operare care să fie urmate de către inspectorii atunci când își îndeplinesc atribuțiile, detalii definite în mod clar cu privire la atribuțiile și responsabilitățile inspectorilor și la cerințele de formare continuă, precum și resurse și mecanisme adecvate care să aibă ca scop eliminarea neconformităților.
- (16) Prezentul regulament ar trebui să se aplice de la aceeași dată ca și Directiva (UE) 2017/1572 a Comisiei ⁽²⁾,

⁽¹⁾ Regulamentul (CE) nr. 1394/2007 al Parlamentului European și al Consiliului din 13 noiembrie 2007 privind medicamentele pentru terapie avansată și de modificare a Directivei 2001/83/CE și a Regulamentului (CE) nr. 726/2004 (JO L 324, 10.12.2007, p. 121).

⁽²⁾ Directiva (UE) 2017/1572 a Comisiei din 15 septembrie 2017 de completare a Directivei 2001/83/CE a Parlamentului European și a Consiliului în ceea ce privește principiile și orientările vizând buna practică de fabricație a medicamentelor de uz uman (a se vedea pagina 44 din prezentul Jurnal Oficial).

ADOPTĂ PREZENTUL REGULAMENT:

CAPITOLUL I

DISPOZIȚII GENERALE

Articolul 1

Obiectul

Prezentul regulament precizează principiile și orientările vizând buna practică de fabricație a medicamentelor de uz uman experimentale pentru a căror fabricație sau import este necesară o autorizație astfel cum se menționează la articolul 61 alineatul (1) din Regulamentul (UE) nr. 536/2014 și stabilește modalitățile de inspectare a producătorilor în ceea ce privește respectarea bunei practici de fabricație în conformitate cu articolul 63 alineatul (4) din regulamentul respectiv.

Articolul 2

Definiții

În sensul prezentului regulament, se aplică următoarele definiții:

1. „producător” înseamnă orice persoană care desfășoară activități pentru care este necesară o autorizație în conformitate cu articolul 61 alineatul (1) din Regulamentul (UE) nr. 536/2014;
2. „producător dintr-o țară terță” înseamnă orice persoană stabilită într-o țară terță și care desfășoară operațiuni de fabricație în țara terță respectivă;
3. „dosar cu specificațiile produsului” înseamnă un dosar de referință care conține sau care se referă la dosare care conțin toate informațiile necesare pentru elaborarea unor instrucțiuni scrise detaliate privind prelucrarea, ambalarea, controlul calității, testării și eliberării loturilor de medicamente experimentale și pentru efectuarea certificării loturilor;
4. „validare” înseamnă acțiunea de a dovedi, în conformitate cu principiile bunei practici de fabricație, că orice procedură, proces, echipament, material, activitate sau sistem conduce în mod efectiv la obținerea rezultatelor preconizate.

CAPITOLUL II

BUNA PRACTICĂ DE FABRICAȚIE

Articolul 3

Conformitatea cu buna practică de fabricație

(1) Producătorul se asigură că operațiunile de fabricație se efectuează în conformitate cu buna practică de fabricație a medicamentelor experimentale precizată în prezentul regulament și că ele fac obiectul unei autorizații, astfel cum se menționează la articolul 61 alineatul (1) din Regulamentul (UE) nr. 536/2014.

(2) În cazul în care un medicament experimental este importat, titularul autorizației la care se face referire la articolul 61 alineatul (1) din Regulamentul (UE) nr. 536/2014 se asigură că produsele au fost fabricate prin aplicarea unor standarde referitoare la calitate cel puțin echivalente celor prevăzute în prezentul regulament și în Regulamentul (UE) nr. 536/2014, precum și că producătorul dintr-o țară terță este autorizat sau abilitat în conformitate cu legislația din țara respectivă să fabrice respectivele medicamente experimentale în țara terță respectivă.

Articolul 4

Respectarea autorizației trialului clinic

(1) Producătorul se asigură că toate operațiunile de fabricație a medicamentelor experimentale sunt realizate în conformitate cu documentația și cu informațiile furnizate de către sponsor în temeiul articolului 25 din Regulamentul (UE) nr. 536/2014 și cu autorizația emisă în conformitate cu procedura stabilită în capitolul II sau, în cazul în care documentația și informațiile au fost modificate ulterior, în capitolul III din Regulamentul (UE) nr. 536/2014 menționat mai sus.

(2) Producătorul își revizuieste cu regularitate metodele de fabricație în funcție de progresele științifice și tehnice și de experiența dobândită de sponsor în cursul dezvoltării medicamentului experimental.

Producătorul informează sponsorul cu privire la revizuirile metodelor de fabricație pe care le-a efectuat.

În cazul în care, în urma unei revizuirii, este necesară o modificare a autorizației trialului clinic, cererea de modificare se transmite în conformitate cu articolul 16 din Regulamentul (UE) nr. 536/2014 în cazul în care modificarea trialului clinic este substanțială, sau modificarea se realizează în conformitate cu articolul 81 alineatul (9) din respectivul regulament în cazul în care modificarea trialului clinic nu este substanțială.

*Articolul 5***Sistemul de calitate farmaceutică**

- (1) Producătorul stabilește, pune în aplicare și menține modalități organizate efective pentru a se asigura că medicamentele experimentale sunt de calitate necesară pentru utilizarea lor preconizată. Respectivul modalități includ stabilirea unei bune practici de fabricație și a unui sistem de control al calității.
- (2) Personalul de conducere superior și personalul din diferite departamente participă la stabilirea sistemului de asigurare a calității farmaceutice.

*Articolul 6***Personalul**

- (1) La fiecare sediu de fabricație, producătorul dispune de un număr suficient de angajați competenți și calificați în mod corespunzător pentru a asigura faptul că medicamentele experimentale au calitatea necesară pentru utilizarea lor preconizată.
- (2) Îndatoririle membrilor personalului de conducere și de supraveghere, inclusiv ale persoanelor calificate, responsabile cu punerea în aplicare și cu operarea bunei practici de fabricație, se stipulează în fișa postului. Relațiile lor pe linie ierarhică se stabilesc în organigramă. Organigrama și fișele postului se aprobă în conformitate cu procedurile interne ale producătorului.
- (3) Personalul menționat la alineatul (2) se investește cu autoritatea necesară pentru a-și îndeplini corect responsabilitățile.
- (4) Personalul beneficiază de formare profesională inițială și continuă, care acoperă în particular următoarele domenii:
- (a) teoria și aplicațiile conceptului de calitate farmaceutică;
 - (b) buna practică de fabricație.

Producătorul verifică eficacitatea formării profesionale.

- (5) Producătorul stabilește programe de igienă, inclusiv proceduri referitoare la sănătate, practici de igienă și îmbrăcăminte personalului. Programele se adaptează la operațiunile de fabricație care trebuie să fie efectuate. Producătorul se asigură că programele sunt respectate.

*Articolul 7***Sedii și echipamente**

- (1) Producătorul asigură faptul că sediile și echipamentele de fabricație sunt amplasate, concepute, construite, adaptate și întreținute astfel încât să corespundă operațiunilor preconizate.
- (2) Producătorul se asigură că sediile și echipamentele de fabricație sunt dispuse, concepute și exploatate astfel încât să reducă la minimum riscul de eroare și să permită curățarea și întreținerea eficientă pentru a evita contaminarea, contaminarea încrucișată și orice alte efecte adverse care pot afecta calitatea medicamentului experimental.
- (3) Producătorul asigură faptul că respectivele sedii și echipamente care se utilizează în operațiunile de fabricație esențiale pentru calitatea medicamentelor experimentale sunt supuse unor procese adecvate de calificare și validare.

*Articolul 8***Documentația**

- (1) Producătorul elaborează și menține un sistem de documentație prin care se înregistrează următoarele aspecte, atunci când este cazul, având în vedere activitățile desfășurate:
- (a) specificații;
 - (b) formule de fabricație;
 - (c) instrucțiuni de prelucrare și de ambalare;

- (d) proceduri și protocoale, inclusiv procedurile și condițiile pentru operațiunile generale de fabricație;
- (e) evidențe, care cuprind în particular diversele operațiuni de fabricație efectuate și evidențe referitoare la loturi;
- (f) acorduri tehnice;
- (g) certificate de analiză.

Documentele specifice pentru orice medicament experimental sunt în acord cu dosarul conținând specificațiile produsului relevant.

- (2) Sistemul de documentație asigură calitatea și integritatea datelor. Documentele sunt clare, fără greșeli și se mențin actualizate.
- (3) Producătorul păstrează dosarul cu specificațiile produsului și documentația referitoare la loturi timp de cel puțin cinci ani după finalizarea sau stoparea ultimului trial clinic în care lotul a fost utilizat.
- (4) În cazul în care documentația este păstrată utilizând sisteme electronice, fotografice sau alte sisteme de prelucrare a datelor, producătorul validează în primul rând aceste sisteme pentru a se asigura că datele vor fi păstrate în mod corespunzător în perioada de păstrare prevăzută la alineatul (3). Datele păstrate cu ajutorul respectivelor sisteme trebuie să fie ușor accesibile într-un format lizibil.
- (5) Datele păstrate pe suport electronic sunt protejate împotriva accesului ilegal, a pierderilor sau a distrugerilor de date prin tehnici cum ar fi duplicarea, realizarea unor copii de rezervă și transferarea într-un alt sistem de păstrare. Pistele de audit, însemnând evidențe ale tuturor modificărilor relevante și ale ștergerilor datelor respective, se păstrează.
- (6) Documentația se pune, la cerere, la dispoziția autorității competente.

Articolul 9

Producția

- (1) Producătorul efectuează operațiuni de producție în conformitate cu instrucțiuni și proceduri prestabilite.

Producătorul se asigură că sunt disponibile resurse adecvate și suficiente pentru realizarea controalelor în cursul procesului de fabricație și că toate abaterile de la procesul de producție și toate defectele produsului sunt documentate și investigate minuțios.

- (2) Producătorul ia măsuri tehnice sau organizatorice adecvate pentru a se evita contaminarea încrucișată și amestecarea neintenționată a substanțelor. Se acordă o atenție deosebită manipulării medicamentelor experimentale în timpul și după orice operațiune de decodificare.
- (3) Procesul de fabricație se validează în întregime, în măsura în care este posibil, ținând seama de stadiul de dezvoltare a produsului.

Producătorul identifică etapele procesului care asigură siguranța subiectului, cum ar fi sterilizarea, precum și fiabilitatea și robustețea datelor despre trialul clinic generate în cursul trialului clinic. Aceste etape esențiale ale procesului de producție se validează, iar ulterior se revalidează în mod regulat.

Toate etapele de proiectare și de dezvoltare a procesului de fabricație se documentează în întregime.

Articolul 10

Controlul calității

- (1) Producătorul stabilește și menține un sistem de control al calității sub autoritatea unei persoane care are calificările necesare și care este independentă de procesul de producție.

Persoana respectivă are acces la unul sau la mai multe laboratoare de control al calității, care dispun de personal și de dotări adecvate pentru a efectua examinările și testările materialelor de start și ale materialelor de ambalare, precum și testarea medicamentelor experimentale intermediare și finite.

- (2) Producătorul asigură faptul că laboratoarele de control al calității sunt conforme cu informațiile furnizate în dosarul de cerere, menționat la articolul 25 alineatul (1) din Regulamentul (UE) nr. 536/2014, conform autorizării de către statele membre.
- (3) În cazul medicamentelor experimentale importate din țări terțe, controlul analitic în Uniune nu este obligatoriu.

(4) În timpul controlului final al medicamentului experimental finit și înainte de eliberarea sa de către producător, acesta ia în considerare:

- (a) rezultatele analitice;
- (b) condițiile de producție;
- (c) rezultatele controalelor care se realizează în cursul procesului de fabricație;
- (d) examinarea documentelor aferente procesului de fabricație;
- (e) conformitatea produsului cu specificațiile sale;
- (f) conformitatea produsului cu autorizația trialului clinic;
- (g) examinarea ambalajului final al produsului finit.

Articolul 11

Reținerea eșantioanelor utilizate pentru controlul calității

(1) Producătorul reține suficiente eșantioane din fiecare lot de produse formulate în vrac, din componentele esențiale de ambalare utilizate pentru fiecare lot de medicamente experimentale finite și din fiecare lot de medicamente experimentale finite timp de cel puțin doi ani după finalizarea sau stoparea ultimului trial clinic în care lotul a fost utilizat.

Eșantioanele prelevate din materialele de start, altele decât solvenții, gazele sau apa, utilizate în procesul de fabricație se rețin de către producător timp de cel puțin doi ani după eliberarea medicamentului experimental. Totuși, această perioadă poate fi scurtată în cazul în care perioada de stabilitate a materialului de start, astfel cum e indicată în specificația relevantă, este mai scurtă.

În toate cazurile, eșantioanele se păstrează de către producător la dispoziția autorității competente.

(2) La cererea producătorului, autoritatea competentă poate acorda o derogare de la alineatul (1) în ceea ce privește eșantionarea și reținerea materialului de start, precum și pentru anumite produse fabricate individual sau în cantități mici ori atunci când păstrarea lor ar putea pune probleme deosebite.

Articolul 12

Responsabilitățile persoanei calificate

(1) Persoana calificată menționată la articolul 61 alineatul (2) litera (b) din Regulamentul (UE) nr. 536/2014 este responsabilă de următoarele aspecte:

- (a) în cazul în care medicamentele experimentale sunt fabricate în statul membru în cauză, verificarea faptului că fiecare lot de producție a fost fabricat și verificat în conformitate cu cerințele bunei practici de fabricație a medicamentelor experimentale prevăzute în prezentul regulament și cu informațiile furnizate în temeiul articolului 25 din Regulamentul (UE) nr. 536/2014, luând în considerare orientările menționate la articolul 63 alineatul (1) din regulamentul respectiv;
- (b) în cazul în care medicamentele experimentale sunt fabricate într-o țară terță, verificarea faptului că fiecare lot de producție a fost fabricat și verificat în conformitate cu standarde referitoare la calitate care sunt cel puțin echivalente celor prevăzute în prezentul regulament și cu informațiile furnizate în temeiul articolului 25 din Regulamentul (UE) nr. 536/2014 luând în considerare orientările menționate la articolul 63 alineatul (1) din regulamentul respectiv;

Persoana calificată certifică într-un registru sau într-un document echivalent prevăzut în acest scop că fiecare lot de producție este în conformitate cu cerințele prevăzute la alineatul (1).

(2) Registrul sau documentul echivalent se menține actualizat pe măsură ce sunt efectuate operațiuni și rămâne la dispoziția autorității competente timp de cel puțin cinci ani după finalizarea sau stoparea oficială a ultimului trial clinic în care a fost utilizat lotul respectiv de produse.

Articolul 13

Operațiuni externalizate

(1) În cazul în care o operațiune de fabricație sau o operațiune legată de aceasta este externalizată, externalizarea face obiectul unui contract scris.

(2) Contractul stabilește în mod clar responsabilitățile fiecărei părți. El stabilește obligația părții căreia i se externalizează operațiunile de a urma buna practică de fabricație și de a stabili modul în care persoana calificată responsabilă de certificarea fiecărui lot își îndeplinește responsabilitățile.

(3) Partea căreia i se externalizează operațiunile nu subcontractează niciuna dintre operațiunile care i-au fost încredințate în temeiul contractului fără acordul scris din partea contractorului.

(4) Partea căreia i se externalizează operațiunile respectă principiile și orientările bunei practici de fabricație aplicabile operațiunilor în cauză și se supune inspecțiilor efectuate de autoritatea competentă în temeiul articolului 63 alineatul (4) din Regulamentul (UE) nr. 536/2014.

Articolul 14

Reclamații, rechemarea produsului și decodificarea de urgență

(1) Producătorul, în cooperare cu sponsorul, pune în aplicare un sistem de înregistrare și de revizuire a reclamațiilor, împreună cu un sistem efectiv de rechemare, cu promptitudine și în orice moment, a medicamentelor experimentale care au ajuns deja în rețeaua de distribuție. Producătorul înregistrează și investighează orice reclamație referitoare la un defect și informează sponsorul și autoritatea competentă a statelor membre în cauză cu privire la orice defect care poate conduce la rechemarea produsului sau la limitarea anormală a aprovizionării.

Toate sediile de desfășurare a trialului se identifică și, în măsura în care este posibil, se indică țările de destinație.

În cazul unui medicament experimental autorizat, producătorul, în cooperare cu sponsorul, informează titularul autorizației de introducere pe piață cu privire la orice defect care ar putea să aibă legătură cu produsul respectiv.

(2) În cazul în care, în baza protocolului unui trial clinic, codificarea (procedeu orb) este necesară, producătorul, împreună cu sponsorul, pune în aplicare o procedură de decodificare rapidă a produselor a căror identitate a fost ascunsă, atunci când această acțiune este necesară pentru o rechemare promptă astfel cum se menționează la alineatul (1). Producătorul se asigură că procedura dezvăluie identitatea produsului codificat numai în măsura în care acest lucru este necesar.

Articolul 15

Autoinspecția efectuată de producător

Producătorul efectuează inspecții regulate ca parte a sistemului de asigurare a calității farmaceutice în scopul de a monitoriza punerea în aplicare și respectarea bunei practici de fabricație. El ia orice măsuri corective necesare și instituie orice măsuri preventive necesare.

Producătorul păstrează evidențe ale tuturor acestor inspecții și ale oricăror măsuri corective sau preventive luate ulterior.

Articolul 16

Medicamente experimentale care reprezintă terapii avansate

Principiile bunei practici de fabricație se adaptează la caracteristicile specifice ale medicamentelor care reprezintă terapii avansate atunci când sunt utilizate ca medicamente experimentale. Medicamentele experimentale care reprezintă terapii avansate se fabrică în conformitate cu orientările menționate la articolul 5 din Regulamentul (CE) nr. 1394/2007.

CAPITOLUL III

INSPECȚIILE

Articolul 17

Supervizarea prin inspecții

(1) Prin intermediul unor inspecții regulate, astfel cum se menționează la articolul 63 alineatul (4) din Regulamentul (UE) nr. 536/2014, statele membre asigură faptul că titularii unei autorizații, astfel cum se menționează la articolul 61 alineatul (1) din regulamentul menționat, respectă principiile bunei practici de fabricație prezentate în prezentul regulament și iau în considerare orientările menționate la articolul 63 alineatul (1) al doilea paragraf din Regulamentul (UE) nr. 536/2014.

(2) Fără a aduce atingere eventualelor acorduri încheiate între Uniune și țări terțe, o autoritate competentă poate solicita unui producător dintr-o țară terță să se supună unei inspecții, astfel cum se menționează la articolul 63 alineatul (4) din Regulamentul (UE) nr. 536/2014 și în prezentul regulament. Prezentul regulament se aplică, *mutatis mutandis*, unor astfel de inspecții în țări terțe.

(3) Statele membre efectuează inspecții la producători din țări terțe pentru a asigura faptul că medicamentele experimentale importate în Uniune sunt fabricate prin aplicarea unor standarde referitoare la calitate cel puțin echivalente celor din Uniune.

Statele membre nu au obligația să inspecteze în mod regulat producătorii de medicamente experimentale din țări terțe. Necesitatea unor astfel de inspecții se bazează pe o evaluare a riscurilor, însă ele se desfășoară cel puțin atunci când statele membre au motive să suspecteze că standardele referitoare la calitate aplicate în fabricarea medicamentelor experimentale importate în Uniune sunt mai puțin stricte decât cele prevăzute în prezentul regulament și în orientările menționate la articolul 63 alineatul (1) al doilea paragraf din Regulamentul (UE) nr. 536/2014.

(4) Dacă este necesar, inspecțiile pot fi neanunțate.

(5) În urma unei inspecții, inspectorul întocmește un raport de inspecție. Înainte de adoptarea raportului de către autoritatea competentă, producătorului i se acordă posibilitatea de a prezenta observații cu privire la constatările raportului.

(6) În cazul în care constatările raportului final arată că producătorul respectă buna practică de fabricație a medicamentelor experimentale, autoritatea competentă, în termen de 90 de zile de la inspecție, eliberează producătorului un certificat de bună practică de fabricație.

(7) Autoritatea competentă introduce certificatul de bună practică de fabricație pe care îl eliberează în baza de date a Uniunii menționată la articolul 111 alineatul (6) din Directiva 2001/83/CE a Parlamentului European și a Consiliului (¹).

(8) În cazul în care rezultatul inspecției arată că producătorul nu respectă buna practică de fabricație a medicamentelor experimentale, autoritatea competentă introduce această informație în baza de date a Uniunii menționată la articolul 111 alineatul (6) din Directiva 2001/83/CE.

(9) Autoritatea competentă, în urma primirii unei cereri justificate, trimite, pe cale electronică, rapoartele de inspecție menționate la alineatul (5) autorităților competente din celelalte state membre sau Agenției Europene pentru Medicamente („agenția”).

(10) Autoritatea competentă introduce informațiile privind autorizația menționată la articolul 61 alineatul (1) din Regulamentul (UE) nr. 536/2014 în baza de date a Uniunii menționată la articolul 111 alineatul (6) din Directiva 2001/83/CE.

Articolul 18

Cooperarea și coordonarea inspecțiilor

Autoritățile competente cooperează între ele și cu agenția în ceea ce privește inspecțiile. Ele fac schimb de informații cu agenția atât cu privire la inspecțiile planificate, cât și cu privire la cele efectuate.

Articolul 19

Recunoașterea concluziilor unei inspecții

(1) Concluziile la care s-a ajuns în cadrul raportului de inspecție menționat la articolul 17 alineatul (5) sunt valabile pe întreg teritoriul Uniunii.

Totuși, în cazuri excepționale, în cazul în care o autoritate competentă nu este capabilă, din motive legate de sănătatea publică, să recunoască concluziile la care s-a ajuns în urma unei inspecții efectuate în temeiul articolului 63 alineatul (4) din Regulamentul nr. 536/2014, respectiva autoritate competentă informează de îndată Comisia și agenția. Agenția informează celelalte autorități competente în cauză.

(2) În cazul în care Comisia este informată în conformitate cu alineatul (1) al doilea paragraf, ea poate, după consultarea autorității competente care nu a putut să accepte raportul, să ceară inspectorului care a efectuat inspecția să efectueze o nouă inspecție. Inspectorul poate fi însoțit de doi inspectori din partea altor autorități competente care nu sunt părți în dispută.

⁽¹⁾ Directiva 2001/83/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 6 noiembrie 2001 de instituire a unui cod comunitar cu privire la medicamentele de uz uman (JO L 311, 28.11.2001, p. 67).

*Articolul 20***Abilitările inspectorilor**

- (1) Autoritatea competentă oferă inspectorilor mijloace adecvate pentru identificarea lor.
- (2) Inspectorii sunt abilitați:
 - (a) să intre și să inspecteze sediile producătorului și ale laboratoarelor de control al calității care au efectuat verificările în temeiul articolului 10 pentru producător;
 - (b) să preleve eșantioane, inclusiv în vederea efectuării unor teste independente de către un laborator oficial pentru controlul medicamentelor sau de către un laborator desemnat în acest scop de un stat membru, și
 - (c) să examineze orice documente referitoare la obiectul inspecției, să facă copii ale înregistrărilor sau ale documentelor tipărite, să tipărească înregistrări electronice și să facă fotografiile ale sediilor și ale echipamentelor producătorului.

*Articolul 21***Competența și obligațiile inspectorilor**

- (1) Autoritatea competentă se asigură că inspectorii posedă calificări, experiență și cunoștințe adecvate. În particular, inspectorii dețin următoarele:
 - (a) experiență și cunoștințe despre procesul de inspecție;
 - (b) capacitatea de a efectua raționamente profesionale în ceea ce privește conformarea la cerințele bunei practici de fabricație;
 - (c) capacitatea de a aplica principiile gestionării riscurilor determinate de calitate;
 - (d) cunoștințe despre tehnologiile actuale care sunt relevante pentru inspecții;
 - (e) cunoștințe despre tehnologiile actuale pentru fabricarea medicamentelor experimentale.
- (2) Informațiile obținute în urma inspecțiilor rămân confidențiale.
- (3) Autoritățile competente se asigură că inspectorii beneficiază de formarea profesională necesară pentru a-și menține sau pentru a-și îmbunătăți competențele profesionale. Nevoile lor în materie de formare profesională sunt evaluate în mod regulat de către persoane desemnate în acest sens.
- (4) Autoritatea competentă documentează calificările, formarea profesională și experiența fiecărui inspector. Respectivul documente se mențin actualizate.

*Articolul 22***Sistemul de asigurare a calității**

- (1) Autoritățile competente stabilesc, pun în aplicare și respectă un sistem bine conceput de asigurare a calității pentru inspectorii lor. Sistemul de asigurare a calității se actualizează în funcție de necesități.
- (2) Fiecare inspector este informat cu privire la procedurile-standard de operare și la atribuțiile, responsabilitățile și cerințele sale de formare profesională continuă. Respectivul proceduri se mențin actualizate.

*Articolul 23***Imparțialitatea inspectorilor**

Autoritatea competentă se asigură că inspectorii sunt liberi de orice influență necuvenită care le-ar putea afecta imparțialitatea și raționamentul.

Inspectorii sunt independenți, în special de:

- (a) sponsor;
- (b) conducerea și personalul sediului în care se desfășoară trialul clinic;
- (c) investigatorii implicați în trialurile clinice în care sunt utilizate medicamentele experimentale fabricate de producătorul inspectat;
- (d) persoanele care finanțează trialul clinic în care este utilizat medicamentul experimental;
- (e) producător.

Inspectorii depun o declarație anuală cu privire la interesele lor financiare în părțile inspectate sau cu privire la alte legături cu acestea. Autoritatea competentă ia în considerare declarația atunci când desemnează inspectorii să efectueze inspecții specifice.

*Articolul 24***Accesul în sedii**

Producătorul permite inspectorilor accesul în sediile sale și la documentele sale în orice moment.

*Articolul 25***Suspendarea sau revocarea autorizației de fabricație**

Dacă în urma unei inspecții se dovedește că titularul unei autorizații menționate la articolul 61 alineatul (1) din Regulamentul (UE) nr. 536/2014 nu respectă buna practică de fabricație astfel cum este stabilită în legislația Uniunii, autoritatea competentă poate, în ceea ce privește acest producător, să suspende fabricația sau importurile din țări terțe de medicamente de uz uman experimentale ori să suspende sau să revoce autorizația pentru o categorie de preparate sau pentru toate preparatele.

CAPITOLUL IV

DISPOZIȚII FINALE*Articolul 26***Dispoziție tranzitorie**

Statele membre pot continua să aplice măsurile naționale de transpunere adoptate în temeiul Directivei 2003/94/CE a Comisiei ⁽¹⁾ în cazul fabricării medicamentelor experimentale utilizate în trialurile clinice care intră sub incidența Directivei 2001/20/CE a Parlamentului European și a Consiliului ⁽²⁾ în conformitate cu dispozițiile tranzitorii prevăzute la articolul 98 din Regulamentul (UE) nr. 536/2014.

*Articolul 27***Intrarea în vigoare**

Prezentul regulament intră în vigoare în a douăzecea zi de la data publicării în *Jurnalul Oficial al Uniunii Europene*.

Se aplică după șase luni de la data publicării în *Jurnalul Oficial al Uniunii Europene* a anunțului prevăzut la articolul 82 alineatul (3) din Regulamentul (UE) nr. 536/2014 sau de la 1 aprilie 2018, oricare dintre aceste date este ulterioară celeilalte.

Prezentul regulament este obligatoriu în toate elementele sale și se aplică direct în toate statele membre.

Adoptat la Bruxelles, 23 mai 2017.

Pentru Comisie
Președintele
Jean-Claude JUNCKER

⁽¹⁾ Directiva 2003/94/CE a Comisiei din 8 octombrie 2003 de stabilire a principiilor și orientărilor privind buna practică de fabricație cu privire la produsele medicamentoase de uz uman și medicamentele experimentale de uz uman (JO L 262, 14.10.2003, p. 22).

⁽²⁾ Directiva 2001/20/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 4 aprilie 2001 de apropiere a actelor cu putere de lege și a actelor administrative ale statelor membre privind aplicarea bunelor practici clinice în cazul efectuării de studii clinice pentru evaluarea produselor medicamentoase de uz uman (JO L 121, 1.5.2001, p. 34).