

**FRAMSELD REGLUGERÐ FRAMKVÆMDASTJÓRNARINNAR
(ESB) 2017/1569****2018/EES/33/16****frá 23. maí 2017**

um viðbætur við reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (ESB) nr. 536/2014 með því að tilgreina meginreglur og viðmiðunarreglur um góða framleiðsluhætti við gerð rannsóknarlyfja sem ætluð eru mönnum og fyrirkomulag við eftirlitsúttektir (*)

FRAMKVÆMDASTJÓRN EVRÓPUSAMBANDSINS HEFUR,

með hliðsjón af sáttmálanum um starfshætti Evrópusambandsins,

með hliðsjón af reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (ESB) nr. 536/2014 frá 16. apríl 2014 um klínískar prófanir á mannalyfjum og niðurfellingu á tilskipun 2001/20/EB (1), einkum 1. mgr. 63. gr.,

og að teknu tilliti til eftirfarandi:

- 1) Góðir framleiðsluhættir við gerð rannsóknarlyfja sem ætluð eru mönnum tryggja að það sé samræmi milli framleiðslulota sama rannsóknarlyfs, sem er notað í sömu klínísku prófun eða mismunandi klínískum prófunum, og að breytingar sem verða við þróun rannsóknarlyfs séu skjalfestar og rökstuddar með tilhlýðilegum hætti. Framleiðsla rannsóknarlyfja hefur í för með sér fleiri áskoranir, samanborið við framleiðslu á lyfjum með markaðsleyfi, því fastar starfsvenjur eru ekki fyrir hendi, hönnun klínískra prófana er mismunandi og þar af leiðandi hönnun umbúða. Þessar áskoranir stafa oft á tíðum af þörf til að slembiræða og til að fela auðkenni rannsóknarlyfja í þeim tilgangi að gera klínískar prófanir (blindun). Eiturhrif, virkni og næmingarmáttur rannsóknarlyfja sem ætluð eru mönnum eru e.t.v. ekki alveg ljós þegar prófunin fer fram og þörfin til að lágmarka alla áhættu á víxlmengun er því ennþá þýðingarmeiri en þegar um er að ræða lyf með markaðsleyfi. Vegna þessa margbreytileika ættu framleiðsluáðgerðir að falla undir mjög skilvirkt gæðakerfi fyrir lyf.
- 2) Góðir framleiðsluhættir byggjast á sömu meginreglum að því er varðar lyf sem leyft er að setja á markað og rannsóknarlyf. Rannsóknarlyf og lyf sem leyft er að setja á markað eru oft framleidd á sama framleiðslustað. Af þessum sökum ætti að laga, eins og framast er unnt, meginreglur og viðmiðunarreglur um góða framleiðsluhætti við gerð rannsóknarlyfja sem ætluð eru mönnum að meginreglum og viðmiðunarreglum sem gilda um mannalyf.
- 3) Í samræmi við 5. mgr. 61. gr. reglugerðar (ESB) nr. 536/2014 eru tiltekin ferli undanþegin leyfinu sem um getur í 1. mgr. 61. gr. sömu reglugerðar. Í samræmi við 2. mgr. 63. gr. reglugerðar (ESB) nr. 536/2014 eiga góðir framleiðsluhættir við gerð rannsóknarlyfja ekki við um þessi ferli.
- 4) Til þess að framleiðandi geti fylgt góðum framleiðsluháttum við gerð rannsóknarlyfja er samstarf nauðsynlegt milli framleiðanda og bakhjarls. Til að bakhjarlinn geti uppfyllt kröfurnar í reglugerð (ESB) nr. 536/2014 er samstarf við framleiðandann á sama hátt nauðsynlegt. Ef framleiðandi og bakhjarl eru mismunandi lögaðilar ætti að skilgreina skyldur framleiðandans og bakhjarlsins gagnvart hvor öðrum í tæknilegu samkomulagi þeirra á milli. Slíkt samkomulag ætti að gera það kleift að miðla skýrslum um eftirlitsúttektir og skiptast á upplýsingum um gæðamál.
- 5) Rannsóknarlyf sem flutt eru inn í Sambandið ættu að vera framleidd með því að beita gæðastöðlum sem eru a.m.k. jafngildir gæðastöðlum í Sambandinu. Af þessum sökum ætti einungis að leyfa innflutning lyfja inn í Sambandið sem framleiðandi í þriðja landi, sem hefur rétt eða leyfi til að gera slíkt í samræmi við lög landsins þar sem framleiðandinn er staðsettur, framleiðir.
- 6) Allir framleiðendur ættu að starfrækja skilvirkt gæðatryggingarkerfi fyrir framleiðslu- eða innflutningsáðgerðir sínar. Til þess að slíkt kerfi sé skilvirkt þarf að innleiða gæðakerfi fyrir lyf. Góð skjöl mynda nauðsynlegan hluta

(*) Þessi ESB-gerð birtist í Stjtið. ESB L 238, 16.9.2017, bls. 12. Hennar var getið í ákvörðun sameiginlegu EES-nefndarinnar nr. 88/2018 frá 27. apríl 2018 um breytingu á II. viðauka (Tæknilegar reglugerðir, staðlar, prófanir og vottun) við EES-samninginn (bíður birtingar)

(1) Stjtið. ESB L 158, 27.5.2014, bls. 1.

gæðatryggingarkerfis. Skráningarkerfi framleiðenda skal gera það kleift að rekja framleiðslusögu hvernar framleiðslulotu og breytingar sem hafa átt sér stað við þróun rannsóknarlyfsins.

- 7) Meginreglur og viðmiðunarreglur um góða framleiðsluhætti við gerð rannsóknarlyfja ættu að varða gæðastjórnun, starfsfólk, athafnasvæði, búnað, skjöl, framleiðslu, gæðaeftirlit, útvistaða starfsemi, kvartanir og innköllun af markaði og innra eftirlit.
- 8) Rétt þykir að gera kröfu um gæðalýsingaskrá, sem sameinar og inniheldur öll nauðsynleg tilvísunarskjöl, til að tryggja að rannsóknarlyf séu framleidd samkvæmt góðum framleiðsluháttum við gerð rannsóknarlyfja og leyfi fyrir klínískum prófunum.
- 9) Vegna sérstakra eiginleika rannsóknarlyfja fyrir hátæknimeðferð ætti að laga ákvæðin um góða framleiðsluhætti að þessum lyfjum í samræmi við áhættumiðaða nálgun. Að því er varðar hátæknimeðferðarlyf, sem eru sett á markað í Sambandinu, er gert ráð fyrir slíkri aðlögun í 5. gr. reglugerðar Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 1394/2007 ⁽¹⁾. Einnig ætti að setja fram kröfur um góða framleiðsluhætti, sem gilda um rannsóknarlyf fyrir hátæknimeðferð, í viðmiðunarreglum framkvæmdastjórnarinnar sem um getur í 5. gr. reglugerðar (EB) nr. 1394/2007.
- 10) Til að tryggja samræmi við meginreglur og viðmiðunarreglur um góða framleiðsluhætti við gerð rannsóknarlyfja ætti að fastsetja ákvæði um eftirlitsúttektir lögbærra yfirvalda aðildarríkjanna. Aðildarríkjum ætti ekki að vera skylt að hafa reglubundið eftirlit með framleiðendum rannsóknarlyfja í þriðja landi. Þörf á slíkum eftirlitsúttektum ætti að ákvarðast út frá áhættumiðaðri nálgun en framleiðendur í þriðja landi ættu a.m.k. að sæta eftirliti ef grunur leikur á um að ekki séu notaðir gæðastaðlar, sem eru a.m.k. jafngildir þeim sem gilda í Sambandinu, við framleiðslu rannsóknarlyfjanna.
- 11) Eftirlitsmenn ættu að taka viðmiðunarreglur framkvæmdastjórnarinnar um góða framleiðsluhætti við gerð rannsóknarlyfja sem ætluð eru mönnum með í reikninginn. Til þess að ná fram og viðhalda gagnkvæmri viðurkenningu á niðurstöðum eftirlitsúttekta í Sambandinu og greiða fyrir samstarfi aðildarríkjanna ætti að þróa almennt viðurkenndar kröfur, í formi verklagsreglna, um framkvæmd eftirlitsúttekta á góðum framleiðsluháttum við gerð rannsóknarlyfja. Viðmiðunarreglum framkvæmdastjórnarinnar og þessum verklagsreglum ætti að viðhalda og uppfæra þær reglulega í samræmi við þróun á sviði tækni og vísinda.
- 12) Meðan eftirlitsúttekt á stað stendur yfir ættu eftirlitsmenn að hafa eftirlit með því hvort góðir framleiðsluhættir séu viðhafðir á staðnum, bæði að því er varðar rannsóknarlyf og lyf sem leyft er að setja á markað. Af þessum sökum og til að tryggja skilvirkt eftirlit ætti að samræma, eins og unnt er, verklagsreglur og vald til að inna af hendi eftirlit til að sannreyna að góðum framleiðsluháttum við gerð rannsóknarlyfja sem ætluð eru mönnum sé fylgt, við verklagsreglur og eftirlit sem gilda um mannalyf.
- 13) Til að tryggja að eftirlitsúttektir séu skilvirkar ættu eftirlitsmenn að hafa viðeigandi heimildir.
- 14) Aðildarríkin ættu að vera fær um að grípa til aðgerða ef ekki er farið að ákvæðum um góða framleiðsluhætti við gerð rannsóknarlyfja sem ætluð eru mönnum.
- 15) Lögbærum yfirvöldum ætti að vera skylt að koma á gæðakerfum til að tryggja að verklagsreglur við eftirlitsúttektir séu virtar og eftirlit haft með þeim með samræmdum hætti. Vel starfhæft gæðakerfi ætti að samanstanda af skipulagseiningu, skýrum ferlum og verklagsreglum, þ.m.t. stöðluðum verklagsreglum sem eftirlitsmenn eiga að fylgja þegar þeir inna verkefni sín af hendi, skýrt skilgreindum upplýsingum um skyldur og ábyrgð eftirlitsmanna og kröfum um áframhaldandi starfsþjálfun sem og fullnægjandi úrræðum og kerfum sem miða að því að útrýma tilvikum þar sem ekki er farið að tilskildum ákvæðum.
- 16) Þessi reglugerð ætti að gilda frá og með gildistökudegi tilskipunar framkvæmdastjórnarinnar (ESB) 2017/1572 ⁽²⁾.

⁽¹⁾ Reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 1394/2007 frá 13. nóvember 2007 um hátæknimeðferðarlyf og breytingu á tilskipun 2001/83/EB og reglugerð (EB) nr. 726/2004 (Stjútíð. ESB L 324, 10.12.2007, bls. 121).

⁽²⁾ Tilskipun framkvæmdastjórnarinnar (ESB) 2017/1572 frá 15. september 2017 um viðbætur við tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 2001/83/EB að því er varðar meginreglur og viðmiðunarreglur um góða framleiðsluhætti við gerð mannalyfja (Stjútíð. ESB L 238, 16.9.2017, bls. 44).

SAMÞYKKT REGLUGERÐ ÞESSA:

I. KAFLI

ALMENN ÁKVÆÐI

1. gr.

Efni

Í þessari reglugerð eru tilgreindar meginreglur og viðmiðunarreglur um góða framleiðsluhætti við gerð rannsóknarlyfja sem ætluð eru mönnum, en framleiðsla eða innflutningur á þeim er háður leyfi eins og um getur í 1. mgr. 61. gr. reglugerðar (ESB) nr. 536/2014, og mælt fyrir um fyrirkomulag við eftirlitsúttektir á framleiðendum í tengslum við hvort farið sé eftir góðum framleiðsluháttum í samræmi við 4. mgr. 63. gr. sömu reglugerðar.

2. gr.

Skilgreiningar

Í þessari reglugerð er merking eftirfarandi hugtaka sem hér segir:

- 1) „framleiðandi“: aðili sem stundar starfsemi þar sem krafist er leyfis í samræmi við 1. mgr. 61. gr. reglugerðar (ESB) nr. 536/2014,
- 2) „framleiðandi í þriðja landi“: aðili með staðfestu í þriðja landi sem stundar framleiðsluaðgerðir í því þriðja landi,
- 3) „gæðalýsingarskrá“: tilvisunarskrá sem inniheldur skrár eða vísar til skráa sem innihalda allar upplýsingar sem eru nauðsynlegar til að útbúa ítarlegar, skriflegar leiðbeiningar um vinnslu, þökkun, gæðaeftirlit, prófun og afhendingu framleiðslulota af rannsóknarlyfjum og til að framkvæma vottun á framleiðslulotum,
- 4) „gilding“: sú aðgerð að sanna, í samræmi við meginreglur um góða framleiðsluhætti, að allar aðferðir, ferli, búnaður, efni, starfsemi eða kerfi leiði í raun til þeirra niðurstaðna sem búist er við.

II. KAFLI

GÓÐIR FRAMLEIÐSLUHÆTTIR

3. gr.

Góðum framleiðsluháttum fylgt

1. Framleiðandi skal tryggja að framleiðsluaðgerðir séu inntar af hendi í samræmi við góða framleiðsluhætti við gerð rannsóknarlyfja sem eru tilgreind í þessari reglugerð og háð leyfi eins og um getur í 1. mgr. 61. gr. reglugerðar (ESB) nr. 536/2014.
2. Þegar rannsóknarlyf eru flutt inn skal leyfishafinn, sem um getur í 1. mgr. 61. gr. reglugerðar (ESB) nr. 536/2014, tryggja að gæðastaðlar, sem eru a.m.k. jafngildir þeim sem mælt er fyrir um í þessari reglugerð og í reglugerð (ESB) nr. 536/2014, hafi verið notaðir við framleiðslu lyfjanna og að framleiðandi í þriðja landi hafi leyfi eða rétt, í samræmi við lög viðkomandi lands, til að framleiða þessi rannsóknarlyf í viðkomandi þriðja landi.

4. gr.

Samræmi við leyfi fyrir klínískum prófunum

1. Framleiðandi skal tryggja að allar framleiðsluaðgerðir vegna rannsóknarlyfja séu inntar af hendi í samræmi við gögnin og upplýsingarnar sem bakhjarlinn leggur fram skv. 25. gr. reglugerðar (ESB) nr. 536/2014 og eins og heimilað er í samræmi við málsmeðferðina sem mælt er fyrir um í II. kafla eða, ef gögnum og upplýsingum var breytt síðar, í III. kafla framangreindrar reglugerðar (ESB) nr. 536/2014.
2. Framleiðandi skal endurskoða framleiðsluaðferðir sínar reglulega í ljósi framfara á sviði vísinda og tækni og reynslu sem bakhjarlinn hefur öðlast við þróun rannsóknarlyfja.

Framleiðandi skal upplýsa bakhjarlinn um endurskoðun sína á framleiðsluaðferðunum.

Ef nauðsynlegt reynist, í kjölfar endurskoðunar, að breyta leyfi fyrir klínískri prófun skal umsókn um breytinguna, ef breytingin á klínísku prófuninni er veruleg breyting, lögð fram í samræmi við 16. gr. reglugerðar (ESB) nr. 536/2014 eða, ef breytingin á klínísku prófuninni er ekki veruleg breyting, breytingin framkvæmd í samræmi við 9. mgr. 81. gr. sömu reglugerðar.

*5. gr.***Gæðakerfi fyrir lyf**

1. Framleiðandi skal koma á, hrinda í framkvæmd og viðhalda skilvirkum, skipulögðum ráðstöfunum til að tryggja að gæði rannsóknarlyfjanna séu þau sem fyrirhuguð notkun þeirra útheimtir. Þessar ráðstafanir skulu fela í sér að koma á góðum framleiðsluháttum og gæðaeftirliti.
2. Yfirstjórn og starfsfólk í mismunandi deildum skal taka þátt í að koma á fót gæðakerfi fyrir lyf.

*6. gr.***Starfsfólk**

1. Framleiðandi skal hafa yfir að ráða nægum fjölda af hæfu starfsfólki, með viðeigandi menntun og hæfi, á öllum framleiðslustöðum til að tryggja að gæði rannsóknarlyfjanna séu þau sem fyrirhuguð notkun þeirra útheimtir.
2. Í starfslýsingum skal setja fram skyldur stjórnenda og yfirmanna, þ.m.t. menntaðra og hæfra einstaklinga, sem bera ábyrgð á að góðir framleiðsluhættir séu teknir upp og stundaðir. Innbyrðis tengsl þeirra og staða skal sett fram í skipuriti. Skipurit og starfslýsingar skulu samþykkt í samræmi við innanhússreglur framleiðanda.
3. Starfsfólkið, sem um getur í 2. mgr., skal fá nægilegt valdsvið til að geta gegnt skyldustörfum sínum á réttan hátt.
4. Starfsfólk skal hljóta grunnþjálfun og njóta símenntunar sem tekur einkum til eftirfarandi sviða:
 - a) kenninga um hugtakið lyfjafræðileg gæði og beitingu þess,
 - b) góðra framleiðsluhátta.

Framleiðandi skal sannreyna árangur starfsþjálfunarinnar.

5. Framleiðandi skal koma á áætlunum um hollustuhætti, þ.m.t. verklagsreglur sem varða heilbrigði, hreinlæti og fatnað starfsfólks. Áætlanirnar skulu lagaðar að þeim framleiðsluaðgerðum sem á að inna af hendi. Framleiðandi skal tryggja að áætlunum sé fylgt.

*7. gr.***Athafnasvæði og búnaður**

1. Framleiðandi skal tryggja að athafnasvæði og framleiðslubúnaður séu staðsett, hönnuð, smíðuð, breytt og haldið við þannig að henti til fyrirhugaðrar starfsemi.
2. Framleiðandi skal tryggja að athafnasvæði og framleiðslubúnaður séu innréttuð, hönnuð og starfrækt á þann hátt að sem minnst hætta sé á mistökum og hægt sé að þrifa vandlega og sinna viðhaldi til að komast hjá mengun, víxlmengun og öllum skaðlegum áhrifum á gæði rannsóknarlyfsins.
3. Framleiðandi skal tryggja að þessi athafnasvæði og búnaður, sem á að nota til framleiðsluaðgerða sem hafa afgerandi áhrif á gæði rannsóknarlyfja, standist viðeigandi kröfur um gæði og gildingu.

*8. gr.***Skjalahald**

1. Framleiðandi skal koma á og viðhalda skráningarkerfi til að skrá eftirfarandi, eftir því sem við á með hliðsjón af þeirri starfsemi sem er stunduð:
 - a) gæðalýsingar,
 - b) framleiðsluforskriftir,
 - c) leiðbeiningar um vinnslu og þökkun,

- d) verklagsreglur og samskiptareglur, þ.m.t. verklagsreglur um almennar framleiðsluaðgerðir og -skilyrði,
- e) skrár, einkum þær sem ná yfir mismunandi framleiðsluaðgerðir sem inntar eru af hendi og skrár yfir framleiðslulotur,
- f) tæknilegt samkomulag,
- g) greiningarvottorð.

Skjöl sem eiga sérstaklega við um rannsóknarlyf skulu vera í samræmi við gæðalýsingarskrána, eftir því sem við á.

2. Skráningarkerfið skal tryggja gæði gagna og heilleika þeirra. Skjöl skulu vera skýr, villalaus og með nýjustu upplýsingum.
3. Framleiðandi skal geyma gæðalýsingarskrána og framleiðslulotuskjölin í a.m.k. fimm ár eftir að síðustu klínísku prófun, þar sem framleiðslulotan var notuð, er lokið eða henni hætt.
4. Þegar rafeinda-, ljósmynda- eða önnur gagnavinnslukerfi eru notuð til að geyma gögn skal framleiðandi byrja á að gilda kerfin til að tryggja að gögnum verði haldið til haga á viðeigandi hátt á geymslutímabilinu sem mælt er fyrir um í 3. mgr. Gögn, sem eru geymd í þessum kerfum, skulu gerð tiltæk í læsilegri mynd.
5. Gögn, sem geymd eru á rafrænan hátt, skulu varin gegn ólögætum aðgangi, því að þau glattist eða skemmist með tækni á borð við fjölföldun, öryggisafritun og flutning í annað geymslukerfi. Skoðunarskrám, þ.e. skrár yfir allar breytingar og brottfellingar í þessum gögnum sem skipta máli, skal viðhaldið.
6. Skjölín skulu lögð fyrir lögbær yfirvöld, sé þess óskað.

9. gr.

Framleiðsla

1. Framleiðandi skal inna framleiðsluaðgerðir af hendi í samræmi við fyrirfram ákvörðuð fyrirmæli og verklagsreglur.

Framleiðandi skal tryggja að hentug og fullnægjandi hjálpargögn séu tiltæk við vinnslueftirlit og að öll frávik frá vinnslu og framleiðslugallar séu skráð og rannsökuð vandlega.

2. Framleiðandi skal gera viðeigandi tæknilegar eða skipulagslegar ráðstafanir til að forðast víxlmengun og óviljandi blöndun efna. Gefa skal sérstakan gaum að meðhöndlun rannsóknarlyfja við og eftir blindun.
3. Gilda skal framleiðsluferlið í heild sinni, að svo miklu leyti sem við á, að teknu tilliti til þess á hvaða þróunarstigi lyfið er.

Framleiðandi skal tilgreina þau vinnsluþrep sem tryggja öryggi þátttakandans, s.s. dauðhreinsun, og áreiðanleika og traustleika klínísku rannsóknargagnanna sem fást úr klínísku prófuninni. Gilda skal þessi mikilvægu vinnsluþrep og gilda þau reglulega á ný.

Allir áfangar í hönnun og þróun framleiðsluferlis skulu skráðir ítarlega.

10. gr.

Gæðastjórnun

1. Framleiðandi skal koma á fót og halda við gæðaeftirlitskerfi undir stjórn aðila sem hefur nauðsynlega menntun og hæfi og er óháður framleiðslunni.

Þessi aðili skal hafa aðgang að einni eða fleiri rannsóknarstofum fyrir gæðaeftirlit með nægilegu starfsfólki og búnaði til að annast rannsóknir og prófanir á upphafsefnum og umbúðaeftum og prófanir á milliefnum og fullnum rannsóknarlyfjum.

2. Framleiðandi skal tryggja að rannsóknarstofur fyrir gæðaeftirlit fari eftir þeim upplýsingum sem veittar eru í umsóknargögnum, sem um getur í 1. mgr. 25. gr. reglugerðar (ESB) nr. 536/2014, sem aðildarríkin heimila.
3. Þegar rannsóknarlyf eru flutt inn frá þriðju löndum skal ekki skylt að láta fara fram greiningareftirlit með þeim í Sambandinu.

4. Við lokaeftirlit með fullnum rannsóknarlyfjum og áður en framleiðandi afhendir þau skal framleiðandinn taka tillit til:
- greiningarniðurstaðna,
 - framleiðsluskilyrða,
 - niðurstaðna úr vinnslueftirliti,
 - athugunar á framleiðsluskjölum,
 - samræmis lyfsins við gæðalýsingu,
 - samræmis lyfsins við leyfi fyrir klínískri prófun,
 - athugunar á endanlegum fullnum umbúðum.

11. gr.

Varðveisla sýna sem eru notuð til gæðaeftirlits

1. Framleiðandi skal geyma nógu mörg sýni úr hverri framleiðslulotu fullunninna lyfja í lausu, af helstu hlutum umbúða sem eru notaðar um hverja framleiðslulotu fullunninna rannsóknarlyfja og úr hverri framleiðslulotu fullunninna rannsóknarlyfja í a.m.k. tvö ár eftir að síðustu klínísku prófun, þar sem framleiðslulotan var notuð, er lokið eða hætt.

Framleiðandi skal geyma sýni úr upphafsefnum sem eru notuð í framleiðsluferlinu, öðrum en leysum, lofttegundum eða vatni, í a.m.k. tvö ár eftir að rannsóknarlyfið fer í umferð. Þó er heimilt að stytta þetta tímabil ef geymsluþol upphafsefnisins, sem tilgreint er í viðeigandi gæðalýsingum, er minna.

Í öllum tilvikum skal framleiðandi hafa sýni tiltæk fyrir lögbær yfirvöld.

2. Að fram kominni umsókn framleiðanda er lögbæru yfirvaldi heimilt að veita undanþágu frá 1. mgr. í tengslum við sýnatöku og varðveislu upphafsefnis og að því er varðar tiltekin lyf sem eru framleidd hvert fyrir sig eða í litlu magni eða þegar sérstök vandamál geta komið upp er varða geymslu þeirra.

12. gr.

Ábyrgð aðilans sem hefur menntun og hæfi

1. Aðili sem hefur menntun og hæfi, sem um getur í b-lið 2. mgr. 61. gr. reglugerðar (ESB) nr. 536/2014, skal vera ábyrgur fyrir eftirfarandi:

- ef rannsóknarlyf eru framleidd í hlutaðeigandi aðildarríki: að sannprófa að hver framleiðslulota hafi verið framleidd og athuguð í samræmi við kröfur um góða framleiðsluhætti við gerð rannsóknarlyfja, sem mælt er fyrir um í þessari reglugerð, og upplýsingar sem eru veittar skv. 25. gr. reglugerðar (ESB) nr. 536/2014, að teknu tilliti til viðmiðunarreglnanna sem um getur í 1. mgr. 63. gr. þeirrar reglugerðar,
- ef rannsóknarlyf eru framleidd í þriðja landi: að sannprófa að hver framleiðslulota hafi verið framleidd og athuguð í samræmi við gæðastaðla, sem eru a.m.k. jafngildir þeim sem mælt er fyrir um í þessari reglugerð, og upplýsingar sem eru veittar skv. 25. gr. reglugerðar (ESB) nr. 536/2014, að teknu tilliti til viðmiðunarreglnanna sem um getur í 1. mgr. 63. gr. þeirrar reglugerðar.

Aðili sem hefur menntun og hæfi skal votta í skrá eða jafngildu skjali, sem lagt er fram í því skyni, að hver framleiðslulota sé í samræmi við kröfurnar sem mælt er fyrir um í 1. mgr.

2. Skránni eða jafngilda skjalinu skal haldið uppfærðu eftir því sem framleiðsluaðgerðir eru inntar af hendi og skal vera til taks fyrir lögbært yfirvald í a.m.k. fimm ár eftir að síðustu klínísku prófun, þar sem framleiðslulotan var notuð, er lokið eða formlega hætt.

13. gr.

Útvistuð starfsemi

1. Ef framleiðsluaðgerð eða starfsemi í tengslum við hana er útvistað skal útvistunin háð skriflegum samningi.

2. Í samningnum skal mæla skýrt fyrir um ábyrgð hvers aðila. Þar skal mæla fyrir um þær skyldur aðilans, sem starfseminni er útvistað til, að fylgja góðum framleiðsluháttum og setja fram á hvaða hátt sá aðili sem hefur menntun og hæfi, sem ber ábyrgð á að votta hverja framleiðslulotu, á að rækja skyldustörf sín.
3. Sá aðili sem starfseminni er útvistað til skal ekki ráða undirverktaka til neinnar starfsemi sem honum hefur verið falið samkvæmt samningnum nema með skriflegri heimild verkkaupa.
4. Sá aðili sem starfseminni er útvistað til skal fylgja meginreglum og viðmiðunarreglum um góða framleiðsluhætti, sem gilda um viðkomandi starfsemi, og skal sæta eftirlitsúttektum sem lögbær yfirvöld inna af hendi skv. 4. mgr. 63. gr. reglugerðar (ESB) nr. 536/2014.

14. gr.

Kvartanir, innköllun lyfja og afblindun í neyðartilvikum

1. Framleiðandi skal, í samstarfi við bakhjarlinn, koma á kerfi til að skrá og yfirfara kvartanir ásamt skilvirku kerfi til að innkalla rannsóknarlyf, sem eru þegar komin inn í dreifingarkerfið, skjótt og fyrirvaralaust. Framleiðandi skal skrá og rannsaka allar kvartanir um galla og skal tilkynna bakhjarli og lögbæru yfirvaldi hlutaðeigandi aðildarríkja um alla galla sem gætu leitt til þess að innkalla þurfi lyf eða setja óeðlilegar hömlur á birgðir.

Tilgreina skal öll rannsóknasetur og, eftir því sem kostur gefst, tilgreina viðtökulönd.

Ef um er að ræða leyft rannsóknarlyf skal framleiðandi, í samstarfi við bakhjarlinn, upplýsa markaðsleyfishafa um alla galla sem gætu tengst viðkomandi lyfi.

2. Ef krafist er blindunar á rannsóknarlyfi samkvæmt rannsóknaráætlun klínískrar prófunar skulu framleiðandi og bakhjarl í sameiningu hrinda í framkvæmd málsmeðferð fyrir skjóta afblindun blindaðra lyfja, ef slíkt er nauðsynlegt vegna skjótrar innköllunar eins og um getur í 1. mgr. Framleiðandi skal tryggja að með aðferðinni sé einungis unnt að tilgreina auðkenni blindaðs lyfs eftir því sem nauðsyn ber til.

15. gr.

Innra eftirlit framleiðanda

Framleiðandi skal annast innra eftirlit með jöfnu millibili, sem hluta af gæðakerfi fyrir lyf, í því skyni að fylgjast með framkvæmd og ástundun hinna góðu framleiðsluhátta. Hann skal gera nauðsynlegar aðgerðir til úrbóta og koma á öllum nauðsynlegum forvarnaráðstöfunum.

Framleiðandi skal halda skrár um allt slíkt eftirlit og allar aðgerðir til úrbóta eða forvarnaráðstafanir sem gripið er til í kjölfarið.

16. gr.

Rannsóknarlyf fyrir hátæknimeðferð

Þegar hátæknimeðferðarlyf eru notuð sem rannsóknarlyf skal laga meginreglur góðra framleiðsluhátta að sérstökum eiginleikum þeirra. Rannsóknarlyf, sem eru um leið hátæknimeðferðarlyf, skulu framleidd í samræmi við viðmiðunarreglurnar sem um getur í 5. gr. reglugerðar (EB) nr. 1394/2007.

III. KAFLI

EFTIRLITSÚTTEKTIR

17. gr.

Eftirlit við eftirlitsúttekt

1. Aðildarríkin skulu tryggja, með reglulegum eftirlitsúttektum eins og um getur í 4. mgr. 63. gr. reglugerðar (ESB) nr. 536/2014, að leyfishafar, eins og um getur í 1. mgr. 61. gr. þeirrar reglugerðar, fari að meginreglum um góða framleiðsluhætti sem mælt er fyrir um í þessari reglugerð og taki tillit til viðmiðunarreglnanna sem um getur í annarri undirgrein 1. mgr. 63. gr. reglugerðar (ESB) nr. 536/2014.

2. Með fyrirvara um hvers kyns ráðstafanir sem kunna að hafa verið gerðar milli Sambandsins og þriðju landa er lögbæru yfirvaldi heimilt að krefjast þess að framleiðendur í þriðja landi sæti eftirlitsúttekt eins og um getur í 4. mgr. 63. gr. reglugerðar (ESB) nr. 536/2014 og í þessari reglugerð. Þessi reglugerð gildir að breyttu breytanda um slíkar eftirlitsúttektir í þriðju löndum.

3. Aðildarríkin skulu annast eftirlitsúttektir á framleiðendum í þriðja landi til að tryggja að gæðastaðlar, sem eru a.m.k. jafngildir þeim sem mælt er fyrir um í Sambandinu, séu notaðir við framleiðslu rannsóknarlyfja sem eru flutt inn í Sambandið.

Aðildarríkjum er ekki skylt að hafa reglubundið eftirlit með framleiðendum rannsóknarlyfja í þriðja landi. Nauðsyn slíkra eftirlitsúttekta skal byggð á mati á áhættu en þær skulu a.m.k. eiga sér stað ef aðildarríkin hafa ástæðu til að ætla að gæðastaðlarnir, sem eru notaðir við framleiðslu rannsóknarlyfja sem eru flutt inn í Sambandið, séu lægri en þeir sem mælt er fyrir um í þessari reglugerð og í viðmiðunarreglunum sem um getur í annarri undirgrein 1. mgr. 63. gr. reglugerðar (ESB) nr. 536/2014.

4. Ef þörf krefur má framkvæma fyrirvaralausar eftirlitsúttektir.

5. Að eftirlitsúttekt lokinni skal eftirlitsmaðurinn gera skýrslu um eftirlitsúttektina. Áður en lögbært yfirvald samþykkir skýrslu skal framleiðandi fá tækifæri til að leggja fram athugasemdir í tengslum við niðurstöðurnar í skýrslunni.

6. Ef niðurstöður í lokaskýrslu sýna að framleiðandi fylgir góðum framleiðsluháttum við gerð rannsóknarlyfja skal lögbært yfirvald, innan 90 daga frá eftirlitsúttekt, gefa út vottorð um góða framleiðsluhætti til handa framleiðandanum.

7. Lögbært yfirvald skal skrá vottorð, sem þau gefa út um góða framleiðsluhætti, í gagnagrunn Sambandsins sem um getur í 6. mgr. 111. gr. tilskipunar Evrópuþingsins og ráðsins 2001/83/EB ⁽¹⁾.

8. Ef útkoma eftirlitsúttektar er sú að framleiðandi fer ekki að góðum framleiðsluháttum við gerð rannsóknarlyfja skal lögbært yfirvald skrá þær upplýsingar í gagnagrunn Sambandsins sem um getur í 6. mgr. 111. gr. tilskipunar 2001/83/EB.

9. Lögbært yfirvald skal, að fenginni rökstuddri beiðni, senda skýrsluna úr eftirlitsúttektinni, sem um getur í 5. mgr., á rafrænan hátt til lögbærra yfirvalda annarra aðildarríkja eða til Lyfjastofnunar Evrópu.

10. Lögbæra yfirvaldið skal skrá upplýsingarnar, sem varða leyfið sem um getur í 1. mgr. 61. gr. reglugerðar (ESB) nr. 536/2014, í gagnagrunn Sambandsins sem um getur í 6. mgr. 111. gr. tilskipunar 2001/83/EB.

18. gr.

Samstarf og samræming eftirlitsúttekta

Lögbær yfirvöld skulu starfa saman og með Lyfjastofnun Evrópu í tengslum við eftirlitsúttektir. Þau skulu deila upplýsingum með Lyfjastofnun Evrópu varðandi eftirlitsúttektir sem eru skipulagðar og framkvæmdar.

19. gr.

Viðurkenning á niðurstöðum eftirlitsúttekta

1. Þær niðurstöður sem komist er að í skýrslunni úr eftirlitsúttektinni, sem um getur í 5. mgr. 17. gr., gilda í öllu Sambandinu.

Í undantekningartilvikum, þar sem lögbæru yfirvaldi er ekki unnt, vegna ástæðna sem tengjast lýðheilsu, að viðurkenna þær niðurstöður sem komist er að eftir eftirlitsúttekt skv. 4. mgr. 63. gr. reglugerðar (ESB) nr. 536/2014 skal lögbæra yfirvaldið þegar í stað gera framkvæmdastjórninni og Lyfjastofnun Evrópu grein fyrir því. Lyfjastofnun Evrópu skal upplýsa önnur viðkomandi, lögbær yfirvöld.

2. Ef framkvæmdastjórnin er upplýst í samræmi við aðra undirgrein 1. mgr. er henni heimilt, að höfðu samráði við lögbæra yfirvaldið sem gat ekki viðurkennt skýrsluna, að fara þess á leit við eftirlitsmanninn, sem framkvæmdi eftirlitsúttektina, að hann framkvæmi nýja eftirlitsúttekt Eftirlitsmaðurinn getur haft með sér tvo eftirlitsmenn frá öðrum lögbærum yfirvöldum sem eru ekki aðilar að ágreiningsmálinu.

⁽¹⁾ Tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 2001/83/EB frá 6. nóvember 2001 um Bandalagsreglur um lyf sem ætluð eru mönnum (Stjúið. EB L 311, 28.11.2001, bls. 67).

*20. gr.***Heimildir eftirlitsmanna**

1. Lögbært yfirvald skal útvega eftirlitsmönnum viðeigandi persónuskilríki.
2. Eftirlitsmenn skulu hafa heimildir til að:
 - a) fara inn á og beita eftirliti á athafnasvæðum framleiðanda og rannsóknarstofa fyrir gæðaeftirlit sem hafa framkvæmt eftirlit fyrir framleiðandann skv. 10 gr.,
 - b) taka sýni, þ.m.t. fyrir óháðar prófanir opinberrar rannsóknarstofu á sviði lyfjaeftirlits eða rannsóknarstofu sem aðildarríki hefur tilnefnt til þessa verks og
 - c) athuga öll skjöl sem varða viðfang eftirlitsúttektarinnar, gera afrit af skráum eða prentuðum skjölum, prenta rafrænar skrár og taka ljósmyndir af athafnasvæði og búnaði framleiðanda.

*21. gr.***Hæfni og skyldur eftirlitsmanna**

1. Lögbært yfirvald skal tryggja að eftirlitsmenn búi yfir fullnægjandi menntun og hæfi, reynslu og þekkingu. Eftirlitsmenn skulu einkum búa yfir eftirfarandi:
 - a) reynslu af og þekkingu á eftirlitsúttektarferlinu,
 - b) getu til að taka faglegar ákvarðanir um það hvort farið sé að kröfum um góða framleiðsluhætti,
 - c) getu til að beita meginreglum um gæðaáættustjórnun,
 - d) þekkingu á fyrirliggjandi tækni sem skiptir máli fyrir eftirlitsúttektir,
 - e) þekkingu á fyrirliggjandi tækni til framleiðslu á rannsóknarlyfjum.
2. Upplýsingar, sem er aflað vegna niðurstaðna úr eftirliti, skulu vera trúnaðarmál.
3. Lögbær yfirvöld skulu tryggja að eftirlitsmenn hljóti þá starfsþjálfun sem er nauðsynleg til að viðhalda færni þeirra eða bæta hana. Aðilar, sem eru tilnefndir til þess, skulu meta starfsþjálfunarþarfir þeirra reglulega.
4. Lögbært yfirvald skal skrá menntun og hæfi, starfsþjálfun og reynslu hvers eftirlitsmanns. Þessum skráum skal haldið uppfærðum.

*22. gr.***Gæðakerfi**

1. Lögbær yfirvöld skulu koma á fót vel útfærðu gæðakerfi fyrir eftirlitsmenn sína, innleiða það og fylgja því. Gæðakerfið skal uppfært eins og við á.
2. Hver eftirlitsmaður skal upplýstur um staðlaðar verklagsreglur og um skyldur sínar og ábyrgð og kröfur um áframhaldandi starfsþjálfun. Þessum verklagsreglum skal haldið uppfærðum.

*23. gr.***Óhlutdrægni eftirlitsmanna**

Lögbært yfirvald skal tryggja að eftirlitsmenn séu lausir við hvers konar ótilhlýðileg áhrif sem gætu haft áhrif á óhlutdrægni þeirra og dómgreind.

Eftirlitsmenn skulu vera óháðir, einkum að því er varðar:

- a) bakhjarl,
- b) stjórnun og starfsfólk klínískra rannsóknarsetra,
- c) rannsakendur sem taka þátt í klínískum prófunum ef notuð eru rannsóknarlyf sem framleiðandinn, sem sætir eftirliti, hefur framleitt,
- d) aðila sem fjármagna klínískar prófanir sem rannsóknarlyfin eru notuð í,
- e) framleiðanda.

Eftirlitsmenn skulu gefa yfirlýsingu árlega um fjárhagslega hagsmuni sína gagnvart þeim aðilum sem sæta eftirliti eða önnur tengsl við þá. Lögbært yfirvald skal taka tillit til yfirlýsingarinnar þegar það úthlutar tilteknum eftirlitsúttektum til eftirlitsmanna.

24. gr.

Aðgangur að athafnasvæði

Framleiðandi skal ávallt veita eftirlitsmönnum aðgang að athafnasvæði sínu og gögnum.

25. gr.

Tímabundin stöðvun eða afturköllun framleiðsluleyfis

Ef eftirlitsúttekt leiðir í ljós að handhafi leyfis, eins og um getur í 1. mgr. 61. gr. reglugerðar (ESB) nr. 536/2014, fylgir ekki góðum framleiðsluháttum eins og sett er fram í lögum Sambandsins er lögbæru yfirvaldi heimilt, að því er varðar þennan framleiðanda, að stöðva tímabundið framleiðslu eða innflutning á rannsóknarlyfjum, sem ætluð eru mönnum, frá þriðju löndum eða svipta tímabundið eða afturkalla leyfi fyrir flokki lyfja eða öllum lyfjum.

IV. KAFLI

LOKAÁKVÆÐI

26. gr.

Umbreytingarákvæði

Aðildarríkjum er heimilt að halda áfram að beita landsbundnum lögleiðingarráðstöfunum, sem voru samþykktar samkvæmt tilskipun framkvæmdastjórnarinnar 2003/94/EB ⁽¹⁾, að því er varðar framleiðslu rannsóknarlyfja sem eru notuð í klínískum prófunum, sem tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 2001/20/EB ⁽²⁾ gildir um, í samræmi við umbreytingarákvæði sem mælt er fyrir um í 98. gr. reglugerðar (ESB) nr. 536/2014.

27. gr.

Gildistaka

Reglugerð þessi öðlast gildi á tuttugasta degi eftir að hún birtist í *Stjórnartíðindum Evrópusambandsins*.

Hún gildir frá og með 6 mánuðum eftir birtingardag tilkynningarinnar, sem um getur í 3. mgr. 82. gr. reglugerðar (ESB) nr. 536/2014, í *Stjórnartíðindum Evrópusambandsins* eða 1. apríl 2018, eftir því hvort kemur síðar.

Reglugerð þessi er bindandi í heild sinni og gildir í öllum aðildarríkjunum án frekari lögfestingar.

Gjört í Brussel 23. maí 2017.

Fyrir hönd framkvæmdastjórnarinnar,

Jean-Claude JUNCKER

forseti.

⁽¹⁾ Tilskipun framkvæmdastjórnarinnar 2003/94/EB frá 8. október 2003 þar sem mælt er fyrir um meginreglur og viðmiðunarreglur um góða framleiðsluhætti að því er varðar lyf og prófunarlyf sem ætluð eru mönnum (Stjtið. ESB L 262, 14.10.2003, bls. 22).

⁽²⁾ Tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 2001/20/EB frá 4. apríl 2001 um samræmingu á lögum og stjórnslufyrirmælum aðildarríkjanna um góðar klínískar starfsvenjur við framkvæmd klínískra prófana á lyfjum sem ætluð eru mönnum (Stjtið. EB L 121, 1.5.2001, bls. 34).