



Rat der
Europäischen Union

Brüssel, den 7. Juni 2017
(OR. en)

10015/17

PHARM 27
SAN 241
MI 482
COMPET 479
DELECT 92

ÜBERMITTLUNGSVERMERK

Absender:	Herr Jordi AYET PUIGARNAU, Direktor, im Auftrag des Generalsekretärs der Europäischen Kommission
Eingangsdatum:	23. Mai 2017
Empfänger:	Herr Jeppe TRANHOLM-MIKKELSEN, Generalsekretär des Rates der Europäischen Union

Nr. Komm.dok.:	C(2017) 3368 final
Betr.:	DELEGIERTE VERORDNUNG (EU) .../... DER KOMMISSION vom 23.5.2017 zur Ergänzung der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates durch die Festlegung von Grundsätzen und Leitlinien für die Gute Herstellungspraxis bei Prüfpräparaten, die zur Anwendung beim Menschen bestimmt sind, und der Einzelheiten von Inspektionen

Die Delegationen erhalten in der Anlage das Dokument C(2017) 3368 final.

Anl.: C(2017) 3368 final



Brüssel, den 23.5.2017
C(2017) 3368 final

DELEGIERTE VERORDNUNG (EU) .../... DER KOMMISSION

vom 23.5.2017

zur Ergänzung der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates durch die Festlegung von Grundsätzen und Leitlinien für die Gute Herstellungspraxis bei Prüfpräparaten, die zur Anwendung beim Menschen bestimmt sind, und der Einzelheiten von Inspektionen

(Text von Bedeutung für den EWR)

BEGRÜNDUNG

1. HINTERGRUND DES DELEGIERTEN RECHTSAKTS

Die neue Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG¹ wird die Richtlinie 2001/20/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 4. April 2001 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln² ersetzen.

Die Richtlinie 2003/94/EG der Kommission vom 8. Oktober 2003 zur Festlegung der Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis für Humanarzneimittel und für zur Anwendung beim Menschen bestimmte Prüfpräparate³ gilt sowohl für „fertige“ Humanarzneimittel als auch für Prüfpräparate, die zur Anwendung beim Menschen bestimmt sind. Die Richtlinie 2003/94/EG wird nicht für gemäß der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 durchgeführte klinische Prüfungen gelten; um sicherzustellen, dass Prüfpräparate für diese klinischen Prüfungen die erforderliche Qualität haben, müssen neue Bestimmungen für die gute Herstellungspraxis bei zur Anwendung beim Menschen bestimmten Prüfpräparaten erlassen werden.

Gemäß der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 erlässt die Kommission delegierte Rechtsakte, in denen die Grundsätze und Leitlinien für die Gute Herstellungspraxis (GHP) und die Einzelheiten für Inspektionen zur Gewährleistung der Qualität der Prüfpräparate festgelegt werden.

2. KONSULTATIONEN VOR ANNAHME DES RECHTSAKTS

Zur Vorbereitung der vorliegenden delegierten Verordnung konsultierte die Kommission die Ad-hoc-Gruppe für klinische Prüfungen, die als Expertengruppe für diese delegierte Verordnung tätig ist, auf den Sitzungen der Gruppe vom 1. Dezember 2014 und vom 8. Februar 2016. Die Ad-hoc-Gruppe wurde im April 2016 im schriftlichen Verfahren konsultiert.

Im März 2015 wurden im Rahmen der Arbeitsgruppe der Inspektoren für Gute Herstellungspraxis/Gute Vertriebspraxis zudem die Experten der Mitgliedstaaten für die GHP bei Arzneimitteln konsultiert.

Eine öffentliche Konsultation fand vom 28. August bis zum 24. November 2015 statt. Bei dieser öffentlichen Konsultation gingen 26 Beiträge von Stakeholder-Organisationen, einzelnen Unternehmen, regionalen Behörden und nationalen zuständigen Behörden aus europäischen und nicht-europäischen Ländern ein.

Der Vorschlag für eine Verordnung wurde vom 13. Januar bis zum 10. Februar 2017 im Portal „Bessere Rechtsetzung“ zur öffentlichen Konsultation veröffentlicht. Die

¹ ABl. L 158 vom 27.5.2014, S. 1.

² ABl. L 121 vom 1.5.2001, S. 34.

³ ABl. L 262 vom 14.10.2003, S. 22.

Kommission erhielt 6 Beiträge von Industrievertretern und Vertretern von Regulierungsbehörden. Die Rückmeldungen führten dazu, dass kleine Änderungen an dem Vorschlag vorgenommen wurden, um die Verantwortlichkeiten von Sponsoren und Herstellern zu klären, vor allem in Bezug auf die rasche Entblindung, die Qualitätskontrolle, die Anforderungen an Drittlandhersteller von Prüfpräparaten sowie die Anforderungen an den Validierungsprozess.

3. RECHTLICHE ASPEKTE DES DELEGIERTEN RECHTSAKTS

Rechtsgrundlage für diese delegierte Verordnung ist Artikel 63 Absatz 1 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014.

Diese delegierte Verordnung ergänzt die Verordnung (EU) Nr. 536/2014 durch die Festlegung der Grundsätze und Leitlinien für die Gute Herstellungspraxis bei Prüfpräparaten, die zur Anwendung beim Menschen bestimmt sind, und der Einzelheiten von Inspektionen.

DELEGIERTE VERORDNUNG (EU) .../... DER KOMMISSION

vom 23.5.2017

zur Ergänzung der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates durch die Festlegung von Grundsätzen und Leitlinien für die Gute Herstellungspraxis bei Prüfpräparaten, die zur Anwendung beim Menschen bestimmt sind, und der Einzelheiten von Inspektionen

(Text von Bedeutung für den EWR)

DIE EUROPÄISCHE KOMMISSION –

gestützt auf den Vertrag über die Arbeitsweise der Europäischen Union,

gestützt auf die Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG⁴, insbesondere auf Artikel 63 Absatz 1,

in Erwägung nachstehender Gründe:

- (1) Die Gute Herstellungspraxis für Prüfpräparate, die zur Anwendung bei Menschen bestimmt sind, gewährleistet, dass es keine Unterschiede zwischen Chargen desselben Prüfpräparats gibt, die für dieselbe oder eine andere klinische Prüfung verwendet werden, und dass Änderungen während der Entwicklung eines Prüfpräparats angemessen dokumentiert werden und begründet sind. Die Herstellung von Prüfpräparaten stellt andere Anforderungen als die Herstellung zugelassener Arzneimittel, weil es keine etablierten Routinen gibt; zudem sind klinische Prüfungen ganz unterschiedlich angelegt, weshalb auch die Verpackungen unterschiedlich gestaltet sind. Dies ist häufig auf die Notwendigkeit einer Randomisierung und das Vorenthalten von Informationen über die Identität des bei einer klinischen Prüfung eingesetzten Prüfpräparats (Verblindung) zurückzuführen. Zum Zeitpunkt der Prüfung können Toxizität, Konzentration und Sensibilisierungspotenzial eines zur Anwendung beim Menschen bestimmten Prüfpräparats noch unklar sein, und im Vergleich zu zugelassenen Arzneimitteln muss noch stärker darauf geachtet werden, dass möglichst keine Risiken für eine Kreuzkontamination bestehen. Aufgrund dieser komplexen Verhältnisse sollten die Herstellungsvorgänge durch ein pharmazeutisches Qualitätssystem überwacht werden.
- (2) Für zugelassene Arzneimittel und für Prüfpräparate gelten dieselben Grundsätze einer Guten Herstellungspraxis. Häufig werden in ein und demselben Herstellungsbetrieb sowohl Prüfpräparate als auch zugelassene Arzneimittel hergestellt. Daher sollten die Grundsätze und Leitlinien für die Gute Herstellungspraxis für zur Anwendung beim

⁴ ABl. L 158 vom 27.5.2014, S. 1.

Menschen bestimmte Prüfpräparate und für Humanarzneimittel einander möglichst weit angeglichen werden.

- (3) Für bestimmte Tätigkeiten ist gemäß Artikel 61 Absatz 5 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 nicht die in deren Artikel 61 Absatz 1 vorgeschriebene Erlaubnis erforderlich. Gemäß Artikel 63 Absatz 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 gilt die Gute Herstellungspraxis für Prüfpräparate nicht für solche Tätigkeiten.
- (4) Damit der Hersteller die Gute Herstellungspraxis für Prüfpräparate befolgen kann, müssen Hersteller und Sponsor zusammenarbeiten. Um seinerseits die Anforderungen der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 einhalten zu können, muss der Sponsor mit dem Hersteller zusammenarbeiten. Handelt es sich bei Hersteller und Sponsor um unterschiedliche Rechtsträger, sollten die Pflichten gegenüber dem jeweils anderen in einer technischen Vereinbarung zwischen den beiden Parteien festgelegt werden. Eine solche Vereinbarung sollte auch die Weitergabe von Inspektionsberichten und den Austausch von Informationen über Qualitätsfragen regeln.
- (5) Prüfpräparate, die in die Union eingeführt werden, sollten unter Verwendung von Qualitätsstandards hergestellt worden sein, die denjenigen der Union mindestens gleichwertig sind. Aus diesem Grund sollten nur Produkte in die Union eingeführt werden dürfen, die von einem Drittlandhersteller hergestellt wurden, der dafür nach den Gesetzen des Landes, in dem er seinen Sitz hat, eine Befugnis oder Erlaubnis besitzt.
- (6) Alle Hersteller sollten ein wirksames Qualitätssicherungssystem für ihre Herstellungs- oder Einfuhrvorgänge betreiben. Voraussetzung für die Wirksamkeit eines solchen Systems ist die Einführung eines pharmazeutischen Qualitätssystems. Eine gute Dokumentation ist ein wesentlicher Bestandteil eines Qualitätssicherungssystems. Das Dokumentationssystem eines Herstellers ermöglicht die Rückverfolgung des Werdegangs jeder Charge sowie aller im Verlauf der Entwicklung eines Prüfpräparats vorgenommenen Änderungen.
- (7) Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis für Prüfpräparate sollten Festlegungen in Bezug auf Qualitätsmanagement, Personal, Betriebsräume, Ausrüstung, Dokumentation, Produktion, Qualitätskontrolle, Auftragsherstellung, Beanstandungen und Rückruf sowie Selbstinspektionen enthalten.
- (8) Es sollte eine Akte mit allen wesentlichen Unterlagen für die Produktspezifikation angelegt werden, um zu gewährleisten, dass die Prüfpräparate nach der Guten Herstellungspraxis für Prüfpräparate und der Genehmigung für eine klinische Prüfung hergestellt werden.
- (9) Wegen der spezifischen Merkmale von Prüfpräparaten für neuartige Therapien sollten die Bestimmungen der Guten Herstellungspraxis unter Zugrundelegung einer risikobasierten Vorgehensweise für diese Produkte angepasst werden. Artikel 5 der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 des Europäischen Parlaments und des Rates⁵ sieht eine solche Anpassung für in der Union in Verkehr gebrachte Prüfpräparate für neuartige Therapien vor. Die in Artikel 5 der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007

⁵ Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 13. November 2007 über Arzneimittel für neuartige Therapien und zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG und der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 (ABl. L 324 vom 10.12.2007, S. 121).

genannten Kommissionsleitlinien sollten auch Anforderungen an die Gute Herstellungspraxis für Prüfpräparate für neuartige Therapien enthalten.

- (10) Zur Sicherstellung der Übereinstimmung mit den Grundsätzen und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis für Prüfpräparate sollten Bestimmungen zu Inspektionen durch die zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten festgelegt werden. Eine Verpflichtung, routinemäßig Inspektionen bei Drittlandherstellern von Prüfpräparaten durchzuführen, sollte es für die Mitgliedstaaten nicht geben. Ob solche Inspektionen stattfinden müssen, sollte risikobasiert festgelegt werden; zumindest aber sollten solche Inspektionen bei Drittlandherstellern stattfinden, wenn ein Verdacht besteht, dass die Prüfpräparate nicht nach Qualitätsstandards hergestellt werden, die denen der Union mindestens gleichwertig sind.
- (11) Die Inspektoren sollten die Kommissionsleitlinien für die Gute Herstellungspraxis bei zur Anwendung beim Menschen bestimmten Prüfpräparaten berücksichtigen. Damit die Inspektionsergebnisse in der Union dauerhaft gegenseitig anerkannt werden und um die Zusammenarbeit der Mitgliedstaaten zu fördern, sollten allgemein anerkannte Standards für die Durchführung von Inspektionen in Bezug auf die Gute Herstellungspraxis bei Prüfpräparaten in Form von Verfahren entwickelt werden. Die Kommissionsleitlinien und diese Verfahren sollten gepflegt und regelmäßig im Lichte der technischen und wissenschaftlichen Entwicklungen aktualisiert werden.
- (12) Bei Betriebsinspektionen sollten die Inspektoren prüfen, ob von der Betriebsstätte die Gute Herstellungspraxis sowohl bei Prüfpräparaten als auch bei zugelassenen Arzneimitteln befolgt wird. Aus diesem Grund, und um eine wirksame Überwachung zu gewährleisten, sollten die Verfahren und Befugnisse für die Durchführung von Inspektionen, mit denen überprüft wird, ob die Gute Herstellungspraxis bei zur Anwendung beim Menschen bestimmten Prüfpräparaten befolgt wird, möglichst weit an die Verfahren und Befugnisse bei Humanarzneimitteln angeglichen werden.
- (13) Damit die Inspektionen wirksam sind, sollten die Inspektoren mit geeigneten Befugnissen ausgestattet werden.
- (14) Die Mitgliedstaaten sollten in der Lage sein, Maßnahmen zu ergreifen, wenn die Gute Herstellungspraxis bei zur Anwendung beim Menschen bestimmten Prüfpräparaten nicht befolgt wird.
- (15) Die zuständigen Behörden sollten aufgefordert werden, Qualitätssicherungssysteme einzurichten, die gewährleisten, dass die Inspektionsverfahren überprüft und konsequent überwacht werden. Ein gut funktionierendes Qualitätssystem sollte eine Organisationsstruktur, klar definierte Prozesse und Verfahren – einschließlich der von den Inspektoren bei der Durchführung ihrer Aufgaben anzuwendenden Standardarbeitsanweisungen –, genaue Einzelheiten zu Aufgaben, Zuständigkeiten und aktuellen Schulungsanforderungen der Inspektoren sowie ausreichende Ressourcen und geeignete Mechanismen umfassen, die darauf abzielen, die Einhaltung der Bestimmungen zu garantieren.

- (16) Diese Verordnung sollte gleichzeitig mit der Richtlinie (EU) .../... der Kommission⁶ zur Anwendung kommen –

HAT FOLGENDE VERORDNUNG ERLASSEN:

KAPITEL I

ALLGEMEINE BESTIMMUNGEN

Artikel 1 **Gegenstand**

Die vorliegende Verordnung legt die Grundsätze und Leitlinien für die Gute Herstellungspraxis bei zur Anwendung beim Menschen bestimmten Prüfpräparaten fest, deren Herstellung oder Einfuhr einer Erlaubnis gemäß Artikel 61 Absatz 1 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 bedarf; außerdem regelt sie die Einzelheiten der Inspektionen bei den Herstellern im Hinblick auf die Einhaltung der Guten Herstellungspraxis gemäß Artikel 63 Absatz 4 der genannten Verordnung.

Artikel 2 **Begriffsbestimmungen**

Für die Zwecke dieser Verordnung bezeichnet der Ausdruck

- (1) „Hersteller“ alle Personen, die an Tätigkeiten beteiligt sind, für die eine Erlaubnis gemäß Artikel 61 Absatz 1 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 erforderlich ist;
- (2) „Drittlandhersteller“ alle Personen mit Sitz in einem Drittland, die in diesem Land an Vorgängen zur Herstellung beteiligt sind;
- (3) „Unterlagen über die Produktspezifikation“ eine Akte, die Unterlagen umfasst oder auf solche verweist, die alle erforderlichen Informationen für die Ausarbeitung schriftlicher Anweisungen für Verarbeitung, Verpackung, Qualitätskontrolle, Prüfung und Chargenfreigabe bei Prüfpräparaten sowie die Bescheinigung von Chargen enthalten;
- (4) „Validierung“ den Nachweis gemäß den Grundsätzen der Guten Herstellungspraxis, dass mit den Verfahren, Prozessen, Ausrüstungsgegenständen, Materialien, Aktivitäten oder Systemen die erwarteten Ergebnisse erreicht werden können.

KAPITEL II

GUTE HERSTELLUNGSPRAXIS

⁶ [Richtlinie (EU) .../... der Kommission zur Ergänzung der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates hinsichtlich der Grundsätze und Leitlinien der guten Herstellungspraxis für Humanarzneimittel (ABl. ...)].

Artikel 3
Übereinstimmung mit der Guten Herstellungspraxis

1. Der Hersteller gewährleistet, dass bei den Herstellungsvorgängen die in der vorliegenden Verordnung dargelegte Gute Herstellungspraxis für Prüfpräparate befolgt wird und eine Erlaubnis gemäß Artikel 61 Absatz 1 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 vorliegt.
2. Bei der Einfuhr von Prüfpräparaten gewährleistet der Inhaber der Erlaubnis gemäß Artikel 61 Absatz 1 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014, dass die Produkte unter Verwendung von Qualitätsstandards hergestellt worden sind, die den in dieser Verordnung und in der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 festgelegten Standards mindestens gleichwertig sind, und dass der Drittlandhersteller nach den Gesetzen des Landes, in dem er seinen Sitz hat, eine Befugnis oder Erlaubnis für die Herstellung dieser Prüfpräparate in dem Land besitzt.

Artikel 4
Übereinstimmung mit der Genehmigung für eine klinische Prüfung

1. Der Hersteller gewährleistet, dass alle Vorgänge zur Herstellung von Prüfpräparaten in Übereinstimmung mit den gemäß Artikel 25 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 vom Sponsor vorgelegten Dokumenten und Informationen durchgeführt werden und der Genehmigung entsprechen, die nach dem Verfahren gemäß Kapitel II der genannten Verordnung, bzw. deren Kapitel III bei nachträglicher Änderung der Dokumente und Informationen, erteilt wurde.
2. Der Hersteller überprüft seine Herstellungsverfahren regelmäßig unter Berücksichtigung des wissenschaftlichen und technischen Fortschritts und der Erfahrungen des Sponsors während der Entwicklung des Prüfpräparats.

Der Hersteller unterrichtet den Sponsor über seine Überprüfung der Herstellungsverfahren.

Ist nach einer Überprüfung eine Änderung der Genehmigung für eine klinische Prüfung erforderlich, muss diese Änderung nach dem Verfahren des Artikels 16 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 beantragt werden, wenn die klinische Prüfung dadurch wesentlich geändert wird; nicht wesentliche Änderungen der klinischen Prüfung können gemäß Artikel 81 Absatz 9 der genannten Verordnung vorgenommen werden.

Artikel 5
Pharmazeutisches Qualitätssystem

1. Der Hersteller muss wirksame Vorkehrungen festlegen, anwenden und aufrechterhalten, um zu gewährleisten, dass die Prüfpräparate die für die vorgesehene Verwendung erforderliche Qualität aufweisen. Zu diesen Vorkehrungen zählen die Festlegung einer Guten Herstellungspraxis und einer Qualitätskontrolle.
2. An der Festlegung des pharmazeutischen Qualitätssystems ist die Geschäftsleitung und das Personal der betroffenen Abteilungen beteiligt.

Artikel 6
Personal

1. Der Hersteller muss in jedem Betrieb über sachkundiges und angemessen qualifiziertes Personal in ausreichender Zahl verfügen, um sicherzustellen, dass die Prüfpräparate die für die vorgesehene Verwendung erforderliche Qualität aufweisen.
2. Die Aufgaben von Mitarbeitern mit Leitungs- und Aufsichtsfunktion, einschließlich der sachkundigen Personen, die für die Einhaltung der Guten Herstellungspraxis zuständig sind, müssen in Arbeitsplatzbeschreibungen festgelegt werden. Die hierarchischen Beziehungen sind in einem Organisationsschema zu beschreiben. Organisationsschemata und Arbeitsplatzbeschreibungen sind nach den betriebsinternen Verfahren zu genehmigen.
3. Den in Absatz 2 genannten Mitarbeitern sind ausreichende Befugnisse einzuräumen, damit sie ihrer Verantwortung nachkommen können.
4. Das Personal muss zu Anfang und danach fortlaufend geschult werden und die Schulung muss sich insbesondere auf folgende Bereiche erstrecken:
 - (a) Theorie und Anwendung des Konzepts der pharmazeutischen Qualität;
 - (b) Gute Herstellungspraxis.

Der Hersteller überzeugt sich von der Wirksamkeit der Schulung.

5. Der Hersteller richtet Hygieneprogramme ein, die Hinweise zur Gesundheit, zum hygienischen Verhalten und zur Bekleidung des Personals enthalten. Die Programme werden an die durchzuführenden Herstellungsvorgänge angepasst. Der Hersteller sorgt dafür, dass die Programme befolgt werden.

Artikel 7
Betriebsräume und Ausrüstung

1. Der Hersteller sorgt dafür, dass Betriebsräume und Ausrüstung so angeordnet, ausgelegt, konstruiert, nachgerüstet und instandgehalten sind, dass sie sich für die beabsichtigten Zwecke eignen.
2. Der Hersteller sorgt dafür, dass die Betriebsräume und die Ausrüstung so ausgelegt, gestaltet und genutzt werden, dass das Risiko von Fehlern minimiert wird und eine wirksame Reinigung und Wartung möglich ist, um Verunreinigungen, Kreuzkontamination und sonstige die Qualität des Prüfpräparats beeinträchtigende Effekte zu vermeiden.
3. Der Hersteller sorgt dafür, dass diese Betriebsräume und Ausrüstungen, die für Herstellungsvorgänge eingesetzt werden, die für die Qualität des Prüfpräparats entscheidend sind, auf ihre Eignung hin überprüft (Qualifizierung) und validiert werden.

Artikel 8
Dokumentation

1. Jeder Hersteller muss ein Dokumentationssystem einrichten und unterhalten, in dem die folgenden Daten aufgezeichnet werden, gegebenenfalls mit Verweis auf die Tätigkeiten:
 - (a) Spezifikationen;
 - (b) Herstellungsformeln;
 - (c) Verarbeitungs- und Verpackungsanweisungen;
 - (d) Verfahrensbeschreibungen und Protokolle, auch Vorschriften für allgemeine Herstellungsvorgänge und -bedingungen;
 - (e) Unterlagen, vor allem über die jeweils ausgeführten Herstellungsvorgänge und Chargenaufzeichnungen;
 - (f) technische Vereinbarungen;
 - (g) Analysenzertifikate.

Die Dokumente für jedes Prüfpräparat müssen mit den entsprechenden Unterlagen über die Produktspezifikation übereinstimmen.

2. Das Dokumentationssystem muss die Qualität und Integrität der Daten sicherstellen. Die Unterlagen müssen eindeutig, fehlerfrei und auf dem neuesten Stand sein.
3. Der Hersteller bewahrt die Unterlagen über die Produktspezifikation und die Chargenaufzeichnungen mindestens fünf Jahre nach dem Abschluss oder Abbruch der letzten klinischen Prüfung, bei der die betreffende Charge zur Anwendung kam, auf.
4. Werden Daten elektronisch, fotografisch oder mit anderen Datenverarbeitungssystemen gespeichert, so muss der Hersteller das System zunächst validieren, um zu gewährleisten, dass die Daten während des Aufbewahrungszeitraums gemäß Absatz 3 ordnungsgemäß gespeichert werden. Die mit solchen Systemen gespeicherten Daten müssen in lesbarer Form leicht verfügbar sein.
5. Die elektronisch gespeicherten Daten werden durch Verfahren wie Duplizierung oder Back-up und Übertragung in ein anderes Speichersystem gegen unbefugten Zugriff, Datenverlust oder -beschädigung geschützt. Es werden Prüfpfade (Audit Trails) gepflegt, d. h. alle relevanten Änderungen und Streichungen dieser Daten werden protokolliert.
6. Die Unterlagen sind der zuständigen Behörde auf Anfrage vorzulegen.

Artikel 9
Herstellung

1. Der Hersteller führt die Herstellungsvorgänge nach vorab erstellten Anweisungen und Verfahrensbeschreibungen durch.

Der Hersteller gewährleistet, dass angemessene und ausreichende Mittel für die Durchführung der Inprozesskontrollen zur Verfügung stehen und dass alle Abweichungen im Prozess und Produktmängel dokumentiert und gründlich untersucht werden.

2. Der Hersteller ergreift die technischen oder organisatorischen Maßnahmen, die erforderlich sind, um Kreuzkontamination und eine unbeabsichtigte Vermischung von Stoffen zu vermeiden. Der Handhabung von Prüfpräparaten im Verlauf und nach Abschluss einer Verblindung wird besondere Aufmerksamkeit gewidmet.
3. Der Herstellungsprozess wird als Ganzes validiert, insofern dies angezeigt ist, wobei der Produktentwicklungsphase Rechnung getragen wird.

Der Hersteller ermittelt die Prozessphasen, die für die Sicherheit der Prüfungsteilnehmer wesentlich sind, beispielsweise die Sterilisierung, und auch für die Zuverlässigkeit und Belastbarkeit der im Rahmen einer klinischen Prüfung gewonnenen Daten sorgen. Diese kritischen Prozessphasen werden validiert und regelmäßig revalidiert.

Alle Schritte für die Konzeption und die Entwicklung des Herstellungsprozesses werden vollständig dokumentiert.

Artikel 10
Qualitätskontrolle

1. Der Hersteller muss ein Qualitätskontrollsystem einrichten und unterhalten, das von einer Person mit den erforderlichen Qualifikationen geleitet wird, die von der Herstellung unabhängig ist.

Diese Person hat Zugang zu einem oder mehreren Laboratorien für Qualitätskontrollen mit ausreichender personeller Besetzung und angemessener Ausstattung, um die erforderlichen Untersuchungen und Prüfungen der Ausgangsstoffe und Verpackungsmaterialien und die Prüfung von Zwischenprodukten und fertigen Prüfpräparaten vornehmen zu können.

2. Der Hersteller gewährleistet, dass die Qualitätskontrolllaboratorien den Informationen in dem von den Mitgliedstaaten genehmigten Antragsdossier gemäß Artikel 25 Absatz 1 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 entsprechen.
3. Bei Einfuhren von Prüfpräparaten aus Drittländern sind analytische Prüfungen in der Union nicht obligatorisch.
4. Bei der abschließenden Kontrolle des fertigen Prüfpräparats und vor seiner Freigabe durch den Hersteller berücksichtigt dieser

- (a) die Analyseergebnisse;
- (b) die Produktionsbedingungen;
- (c) die Ergebnisse der Inprozesskontrollen;
- (d) die Prüfung der Herstellungsunterlagen;
- (e) die Übereinstimmung des Produkts mit seinen Spezifikationen;
- (f) die Übereinstimmung des Produkts mit der Genehmigung für die klinische Prüfung;
- (g) die Prüfung der fertigen Endverpackung.

Artikel 11

Aufbewahrung der für die Qualitätskontrolle verwendeten Rückstellmuster und Proben

1. Der Hersteller bewahrt ausreichende Rückstellmuster von jeder Charge einer Zubereitung in unverpackter Form, von den Hauptbestandteilen der Verpackung der einzelnen Chargen fertiger Prüfpräparate sowie von den einzelnen Chargen fertiger Prüfpräparate für mindestens zwei Jahre nach dem Abschluss oder Abbruch der letzten klinischen Prüfung, bei der die betreffende Charge zur Anwendung kam, auf.

Proben der beim Herstellungsprozess verwendeten Ausgangsstoffe (außer Lösungsmitteln, Gasen oder Wasser) werden vom Hersteller mindestens zwei Jahre nach Freigabe des Prüfpräparats aufbewahrt. Dieser Zeitraum kann jedoch verkürzt werden, wenn die in der entsprechenden Spezifikation angegebene Haltbarkeit des Ausgangsstoffes kürzer ist.

In jedem Fall hält der Hersteller der zuständigen Behörde Proben und Rückstellmuster zur Verfügung.

2. Auf Antrag des Herstellers kann die zuständige Behörde im Hinblick auf die Proben von Ausgangsstoffen und die Rückstellmuster bestimmter Produkte, die für den Einzelfall oder in kleinen Mengen hergestellt werden oder deren Lagerung besondere Probleme bereiten könnte, sowie für die entsprechenden Aufbewahrungsfristen eine Ausnahme von Absatz 1 gewähren.

Artikel 12

Zuständigkeiten der sachkundigen Person

1. Die sachkundige Person gemäß Artikel 61 Absatz 2 Buchstabe b der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 ist für Folgendes zuständig:
 - (a) Bei in dem betreffenden Mitgliedstaat hergestellten Prüfpräparaten überprüft sie, ob jede Produktionscharge entsprechend den in der vorliegenden Verordnung festgelegten Anforderungen an die Gute Herstellungspraxis für Prüfpräparate und den gemäß Artikel 25 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 übermittelten Informationen hergestellt und kontrolliert wurde, wobei sie die

Leitlinien gemäß Artikel 63 Absatz 1 der genannten Verordnung berücksichtigt;

- (b) bei in einem Drittland hergestellten Prüfpräparaten überprüft sie, ob jede Produktionscharge unter Verwendung von Qualitätsstandards, die den in der vorliegenden Verordnung festgelegten Standards mindestens gleichwertig sind, und den gemäß Artikel 25 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 übermittelten Informationen hergestellt und kontrolliert wurde, wobei sie die Leitlinien gemäß Artikel 63 Absatz 1 der genannten Verordnung berücksichtigt.

Die sachkundige Person bescheinigt in einem Register oder einem gleichwertigen, für diese Zwecke vorgelegten Dokument, dass jede Produktionscharge den Anforderungen gemäß Absatz 1 entspricht.

- 2. In das Register oder das gleichwertige Dokument müssen die einzelnen Vorgänge fortlaufend eingetragen werden und der zuständigen Behörde mindestens fünf Jahre nach dem Abschluss oder formellen Abbruch der letzten klinischen Prüfung, bei der die betreffende Charge zur Anwendung kam, zur Verfügung stehen.

Artikel 13 **Auftragsherstellung**

- 1. Wird ein Herstellungsvorgang oder damit verbundener Vorgang im Auftrag ausgeführt, muss ein schriftlicher Vertrag zwischen Auftraggeber und Auftragnehmer bestehen.
- 2. In dem Vertrag müssen die Verantwortlichkeiten jeder Seite klar festgelegt sein. Weiter ist darin zu regeln, dass der Auftragnehmer die Regeln der Guten Herstellungspraxis befolgt und wie die sachkundige Person, die für die Freigabe jeder Charge zuständig ist, ihrer Verantwortung nachzukommen hat.
- 3. Der Auftragnehmer darf keine ihm vom Auftraggeber vertraglich übertragenen Vorgänge ohne dessen schriftliche Zustimmung an Dritte weitergeben.
- 4. Der Auftragnehmer hält die auf die betreffenden Vorgänge anwendbaren Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis ein und unterwirft sich den in Artikel 63 Absatz 4 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 vorgesehenen Inspektionen durch die zuständige Behörde.

Artikel 14 **Beanstandungen, Produktrückruf und Entblindung in Notfallsituationen**

- 1. Der Hersteller muss in Zusammenarbeit mit dem Sponsor ein System zur Aufzeichnung und Überprüfung von Beanstandungen implementieren, zusammen mit einem wirkungsvollen Rückrufsystem, um Prüfpräparate, die bereits in den Vertrieb gelangt sind, jederzeit schnell zurückrufen zu können. Der Hersteller verzeichnet und untersucht jeden Mangel, der möglicherweise zu einem Rückruf oder einer ungewöhnlichen Einschränkung der Versorgung führt, und unterrichtet den Sponsor und die zuständige Behörde des betroffenen Mitgliedstaats davon.

Es sind sämtliche Prüfstellen zu identifizieren und, soweit möglich, auch die Empfängerländer anzugeben.

Bei zugelassenen Prüfpräparaten informiert der Hersteller in Zusammenarbeit mit dem Sponsor den Zulassungsinhaber über jegliche Mängel, die mit diesem Produkt in Verbindung stehen könnten.

2. Wenn das Protokoll einer klinischen Prüfung die Verblindung von Prüfpräparaten vorsieht, bringt der Hersteller gemeinsam mit dem Sponsor ein Verfahren zur raschen Entblindung verblindeter Produkte zur Anwendung, wenn dies für einen sofortigen Rückruf nach Absatz 1 erforderlich ist. Der Hersteller gewährleistet, dass die Identität eines verblindeten Produkts nur soweit enthüllt wird, wie dies erforderlich ist.

Artikel 15

Selbstinspektionen des Herstellers

Die Selbstinspektion ist Teil des pharmazeutischen Qualitätssystems des Herstellers und erfolgt regelmäßig, um die Anwendung und Beachtung der Regeln der Guten Herstellungspraxis zu überwachen. Der Hersteller ergreift alle eventuell notwendigen Korrekturmaßnahmen und/oder Vorbeugemaßnahmen.

Der Hersteller führt Aufzeichnungen über alle Selbstinspektionen und die getroffenen Korrekturmaßnahmen und/oder Vorbeugemaßnahmen.

Artikel 16

Prüfpräparate für neuartige Therapien

Die Grundsätze der Guten Herstellungspraxis werden an die spezifischen Merkmale der Arzneimittel für neuartige Therapien angepasst, wenn diese als Prüfpräparate eingesetzt werden. Prüfpräparate, die gleichzeitig Arzneimittel für neuartige Therapien sind, werden entsprechend den Leitlinien gemäß Artikel 5 der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 hergestellt.

KAPITEL III

INSPEKTIONEN

Artikel 17

Überwachung durch Inspektion

1. Durch regelmäßige Inspektionen gemäß Artikel 63 Absatz 4 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 gewährleistet der Mitgliedstaat, dass Inhaber einer Erlaubnis gemäß Artikel 61 Absatz 1 der genannten Verordnung die in der vorliegenden Verordnung festgelegten Grundsätze der Guten Herstellungspraxis befolgen und die in Artikel 63 Absatz 1 Unterabsatz 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 erwähnten Leitlinien berücksichtigen.
2. Unbeschadet eventuell bestehender Vereinbarungen zwischen der Union und Drittländern kann eine zuständige Behörde bei einem Drittlandhersteller eine Inspektion gemäß Artikel 63 Absatz 4 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 und

gemäß der vorliegenden Verordnung anordnen. Die vorliegende Verordnung gilt entsprechend für solche Inspektionen in Drittländern.

3. Die Mitgliedstaaten führen Inspektionen bei Drittlandherstellern durch, um zu gewährleisten, dass in die Union eingeführte Prüfpräparate nach Qualitätsstandards hergestellt werden, die denen der Union mindestens gleichwertig sind.

Die Mitgliedstaaten sind nicht verpflichtet, routinemäßig Inspektionen bei Drittlandherstellern von Prüfpräparaten durchzuführen. Voraussetzung für solche Inspektionen ist eine Risikobewertung; sie erfolgen jedoch zumindest dann, wenn der begründete Verdacht besteht, dass die Qualitätsstandards bei der Herstellung der in die Union eingeführten Prüfpräparate niedriger sind als die in der vorliegenden Verordnung und in den Leitlinien gemäß Artikel 63 Absatz 1 Unterabsatz 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 festgelegten Standards.

4. Die Inspektionen können erforderlichenfalls unangekündigt erfolgen.
5. Nach einer Inspektion erstellt der Inspektor einen Inspektionsbericht. Bevor die zuständige Behörde den Bericht genehmigt, erhält der Hersteller Gelegenheit, zu den Feststellungen des Berichts Stellung zu nehmen.
6. Wenn aus den Feststellungen in der endgültigen Fassung des Berichts hervorgeht, dass der Hersteller die Regeln der Guten Herstellungspraxis bei Prüfpräparaten befolgt, stellt die zuständige Behörde dem Hersteller innerhalb von 90 Tagen nach der Inspektion ein Zertifikat über die Gute Herstellungspraxis aus.
7. Die zuständige Behörde gibt das von ihr ausgestellte Zertifikat über die Gute Herstellungspraxis in die Datenbank der Union gemäß Artikel 111 Absatz 6 der Richtlinie 2001/83/EG ein.
8. Stellt sich bei der Inspektion heraus, dass der Hersteller die Gute Herstellungspraxis für Prüfpräparate nicht befolgt, gibt die zuständige Behörde diese Information in die Datenbank der Union gemäß Artikel 111 Absatz 6 der Richtlinie 2001/83/EG ein.
9. Die zuständige Behörde übermittelt auf begründeten Antrag die in Absatz 5 genannten Inspektionsberichte elektronisch an die zuständigen Behörden anderer Mitgliedstaaten oder an die Europäische Arzneimittelagentur (im Folgenden die „Agentur“).
10. Die zuständige Behörde gibt die Informationen bezüglich der in Artikel 61 Absatz 1 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 genannten Erlaubnis in die Datenbank der Union gemäß Artikel 111 Absatz 6 der Richtlinie 2001/83/EG ein.

Artikel 18

Zusammenarbeit und Koordination der Inspektionen

Die zuständigen Behörden arbeiten bei den Inspektionen untereinander und mit der Agentur zusammen. Sie geben Informationen über geplante und durchgeführte Inspektionen an die Agentur weiter.

Artikel 19
Anerkennung der Inspektionsergebnisse

1. Die in dem Inspektionsbericht gemäß Artikel 17 Absatz 5 gezogenen Schlussfolgerungen haben in der gesamten Union Gültigkeit.

Wenn jedoch eine zuständige Behörde in Ausnahmefällen im Interesse der öffentlichen Gesundheit nicht in der Lage ist, die nach einer Inspektion gemäß Artikel 63 Absatz 4 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 gezogenen Schlussfolgerungen anzuerkennen, unterrichtet sie davon unverzüglich die Kommission und die Agentur. Die Agentur unterrichtet die anderen betroffenen zuständigen Behörden entsprechend.

2. Erhält die Kommission eine Mitteilung gemäß Absatz 1 Unterabsatz 2 kann sie nach Rücksprache mit der zuständigen Behörde, die den Bericht nicht anerkennen konnte, den die fragliche Inspektion durchführenden Inspektor auffordern, eine neue Inspektion vorzunehmen. Der Inspektor kann von zwei Inspektoren anderer zuständiger Behörden begleitet werden, die von den Unstimmigkeiten nicht betroffen sind.

Artikel 20
Befugnisse der Inspektoren

1. Die zuständigen Behörden statten die Inspektoren mit geeigneten Mitteln zu ihrer Identifizierung aus.
2. Die Inspektoren sind befugt,
 - (a) die Betriebsräume der Hersteller und der Qualitätskontrolllaboratorien, die für den Hersteller Kontrollen gemäß Artikel 10 durchgeführt haben, zu betreten und zu inspizieren;
 - (b) Proben zu entnehmen, auch für unabhängige Untersuchungen durch ein amtliches Arzneimittelkontrolllabor oder ein von dem Mitgliedstaat zu diesem Zweck benanntes Labor, und
 - (c) alle Unterlagen mit Bezug zum Inspektionsgegenstand zu prüfen, Aufzeichnungen und Schriftstücke zu kopieren, elektronische Aufzeichnungen auszudrucken und Fotos von Betriebsräumen und Ausrüstung des Herstellers zu machen.

Artikel 21
Kompetenz und Pflichten der Inspektoren

1. Die zuständigen Behörden gewährleisten, dass die Inspektoren über angemessene Qualifikationen, Erfahrung und Kenntnisse verfügen. Insbesondere verfügen die Inspektoren über
 - (a) Erfahrung und Kenntnisse in Bezug auf den Inspektionsvorgang;

- (b) die Fähigkeit, die Einhaltung der Regeln der Guten Herstellungspraxis kompetent zu beurteilen;
 - (c) die Fähigkeit, die Grundsätze des Managements von Qualitätsrisiken anzuwenden;
 - (d) Kenntnisse der aktuellen Technologien, die für die Inspektionen relevant sind;
 - (e) Kenntnisse der aktuellen Technologien für die Herstellung von Prüfpräparaten.
2. Die im Zuge der Inspektionen gewonnenen Informationen bleiben vertraulich.
 3. Die zuständigen Behörden gewährleisten, dass die Inspektoren die Schulungen erhalten, die erforderlich sind, um ihre Qualifikationen auf dem erreichten Niveau zu halten oder zu verbessern. Der Schulungsbedarf wird regelmäßig von den für diese Aufgabe benannten Personen ermittelt.
 4. Die zuständige Behörde dokumentiert Qualifikationen, Schulungen und Erfahrung jedes Inspektors. Diese Unterlagen werden auf dem neuesten Stand gehalten.

Artikel 22 **Qualitätssystem**

1. Die zuständigen Behörden führen für ihre Inspektoren ein fachgerecht konzipiertes Qualitätssystem ein und befolgen dieses. Das Qualitätssystem wird bei Bedarf aktualisiert.
2. Jeder Inspektor wird über die Standardarbeitsanweisungen und seine Aufgaben, Zuständigkeiten und laufenden Schulungsanforderungen informiert. Diese Verfahren werden auf dem neuesten Stand gehalten.

Artikel 23 **Unparteilichkeit der Inspektoren**

Die zuständige Behörde gewährleistet, dass die Inspektoren frei von jeder unzulässigen Beeinflussung sind, die ihre Unparteilichkeit und ihr Urteil betreffen könnte.

Die Inspektoren sind insbesondere unabhängig von

- (a) dem Sponsor;
- (b) Leitung und Personal der Prüfstelle;
- (c) den in die klinischen Prüfungen einbezogenen Prüfern, wenn in den Prüfungen die Prüfpräparate verwendet werden, die von dem inspizierten Hersteller hergestellt wurden;
- (d) den Personen, welche die klinische Prüfung finanzieren, in der das Prüfpräparat verwendet wird;
- (e) dem Hersteller.

Die Inspektoren geben jährlich eine Erklärung über ihre finanziellen Interessen oder sonstigen Verbindungen in Bezug auf die Parteien ab, die einer Inspektion unterzogen werden. Die zuständige Behörde berücksichtigt die Erklärung bei der Zuteilung einer bestimmten Inspektion an einen Inspektor.

Artikel 24

Zugang zu Betriebsräumen

Der Hersteller gewährt den Inspektoren jederzeit Zugang zu seinen Betriebsräumen und Unterlagen.

Artikel 25

Aussetzung oder Widerruf der Herstellungserlaubnis

Wenn eine Inspektion ergibt, dass der Inhaber einer Herstellungserlaubnis gemäß Artikel 61 Absatz 1 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 die Regeln der Guten Herstellungspraxis gemäß Unionsrecht nicht einhält, kann die zuständige Behörde für diesen Hersteller die Herstellung oder Einfuhr aus Drittländern von zur Anwendung beim Menschen bestimmten Prüfpräparaten aussetzen oder die Erlaubnis für eine Zubereitungskategorie oder für alle Zubereitungen aussetzen oder widerrufen bzw. zurücknehmen.

KAPITEL IV

SCHLUSSBESTIMMUNGEN

Artikel 26

Übergangsbestimmungen

Die Mitgliedstaaten können nach den Übergangsbestimmungen gemäß Artikel 98 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 weiterhin ihre gemäß der Richtlinie 2003/94/EG erlassenen Umsetzungsvorschriften für die Herstellung von Prüfpräparaten anwenden, die in klinischen Prüfungen verwendet werden, für die die Richtlinie 2001/20/EG gilt.

Artikel 27

Inkrafttreten

Diese Verordnung tritt am zwanzigsten Tag nach ihrer Veröffentlichung im *Amtsblatt der Europäischen Union* in Kraft.

Sie gilt nach Ablauf von sechs Monaten nach dem Tag der Veröffentlichung der in Artikel 82 Absatz 3 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 genannten Mitteilung im *Amtsblatt der Europäischen Union* oder mit Wirkung vom 1. April 2018 Anwendung, je nachdem, welcher Zeitpunkt später liegt.

Diese Verordnung ist in allen ihren Teilen verbindlich und gilt unmittelbar in jedem Mitgliedstaat.

Geschehen zu Brüssel am 23.5.2017

*Für die Kommission
Der Präsident
Jean-Claude JUNCKER*