

DIRETTIVE

DIRETTIVA (UE) 2017/1572 DELLA COMMISSIONE

del 15 settembre 2017

che integra la direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio per quanto concerne i principi e le linee guida relativi alle buone prassi di fabbricazione dei medicinali per uso umano

(Testo rilevante ai fini del SEE)

LA COMMISSIONE EUROPEA,

visto il trattato sul funzionamento dell'Unione europea,

vista la direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano ⁽¹⁾, in particolare l'articolo 47, primo comma,

considerando quanto segue:

- (1) La direttiva 2003/94/CE della Commissione ⁽²⁾ si applica sia ai medicinali per uso umano sia ai medicinali per uso umano in fase di sperimentazione.
- (2) Conformemente all'articolo 63, paragrafo 1, del regolamento (UE) n. 536/2014 del Parlamento europeo e del Consiglio ⁽³⁾, alla Commissione è conferito il potere di adottare un atto delegato che stabilisce i principi relativi alle buone prassi di fabbricazione dei medicinali sperimentali per uso umano. È pertanto necessario adeguare le disposizioni della direttiva 2003/94/CE sopprimendo i riferimenti ai medicinali per uso umano in fase di sperimentazione.
- (3) È opportuno aggiornare la definizione di sistema di qualità farmaceutica e di parte della terminologia per tener conto degli sviluppi internazionali o dell'effettivo utilizzo di tale terminologia da parte di ispettori e fabbricanti.
- (4) Tutti i medicinali per uso umano fabbricati o importati nell'Unione, compresi i medicinali destinati all'esportazione, dovrebbero essere fabbricati conformemente ai principi e alle linee guida (orientamenti) relativi alle buone prassi di fabbricazione. Affinché possa rispettare tali principi e linee guida è necessario che il fabbricante collabori con il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, qualora si tratti di due persone giuridiche distinte. Gli obblighi reciproci del fabbricante e del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrebbero essere definiti in un accordo tecnico.
- (5) Il fabbricante di medicinali deve garantire che essi siano idonei all'uso cui sono destinati, soddisfino i requisiti stabiliti nell'autorizzazione all'immissione in commercio e non mettano a rischio i pazienti per via di una qualità inadeguata. Al fine di raggiungere efficacemente tale obiettivo di qualità il fabbricante deve attuare un sistema di qualità farmaceutica concepito in modo esaustivo e attuato correttamente, che integri le buone prassi di fabbricazione e la gestione dei rischi attinenti alla qualità.
- (6) Al fine di garantire la conformità ai principi e alle linee guida relativi alle buone prassi di fabbricazione è necessario stabilire disposizioni dettagliate riguardanti le ispezioni delle autorità competenti e determinati obblighi del fabbricante.
- (7) È necessario garantire che tutti i medicinali disponibili sul territorio dell'UE rispettino le stesse norme di qualità; i medicinali importati nell'Unione dovrebbero pertanto essere fabbricati conformemente a norme almeno equivalenti alle norme relative alle buone prassi di fabbricazione stabilite nell'Unione.

⁽¹⁾ GUL 311 del 28.11.2001, pag. 67.

⁽²⁾ Direttiva 2003/94/CE della Commissione, dell'8 ottobre 2003, che stabilisce i principi e le linee direttrici delle buone prassi di fabbricazione relative ai medicinali per uso umano e ai medicinali per uso umano in fase di sperimentazione (GUL 262 del 14.10.2003, pag. 22).

⁽³⁾ Regolamento (UE) n. 536/2014 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 aprile 2014, sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano e che abroga la direttiva 2001/20/CE (GUL 158 del 27.5.2014, pag. 1).

- (8) Al fine di garantire l'applicazione coerente dei principi relativi alle buone prassi di fabbricazione, i fabbricanti di medicinali per uso umano e gli ispettori dovrebbero tenere conto delle linee direttrici di cui all'articolo 47, secondo comma, della direttiva 2001/83/CE. Per quanto riguarda i medicinali per terapie avanzate, dovrebbero tuttavia essere applicate le linee guida di cui all'articolo 5 del regolamento (CE) n. 1394/2007 del Parlamento europeo e del Consiglio ⁽¹⁾. Dovrebbero essere stabiliti i principi e le linee guida relativi alle buone prassi di fabbricazione dei medicinali per uso umano per quanto riguarda gestione della qualità, personale, locali e attrezzature, documentazione, produzione, controllo di qualità, operazioni esternalizzate, reclami, richiamo dei prodotti e autoispezioni. Per quanto riguarda i medicinali per terapie avanzate, tali principi e linee guida dovrebbero essere adeguati alle caratteristiche specifiche di tali prodotti, secondo l'approccio basato sul rischio.
- (9) Poiché occorre modificare molte delle disposizioni della direttiva 2003/94/CE, a fini di chiarezza è opportuno che l'intera direttiva sia abrogata.
- (10) Le misure di cui alla presente direttiva sono conformi al parere del comitato permanente per i medicinali per uso umano,

HA ADOTTATO LA PRESENTE DIRETTIVA:

Articolo 1

Oggetto

La presente direttiva stabilisce i principi e le linee guida (orientamenti) relativi alle buone prassi di fabbricazione dei medicinali per uso umano la cui fabbricazione o importazione richiede l'autorizzazione di cui all'articolo 40 della direttiva 2001/83/CE.

Articolo 2

Definizioni

Ai fini della presente direttiva si intende per:

- 1) «fabbricante», qualunque persona impegnata in attività per le quali è necessaria l'autorizzazione di cui all'articolo 40, paragrafi 1 e 3, della direttiva 2001/83/CE;
- 2) «sistema di qualità farmaceutica», la somma di tutte le procedure messe in atto per garantire che i medicinali siano della qualità richiesta per l'uso cui sono destinati;
- 3) «buone prassi di fabbricazione», la parte della garanzia della qualità che assicura che i medicinali siano costantemente prodotti, importati e controllati secondo norme di qualità adeguate all'uso cui sono destinati.

Articolo 3

Ispezioni

1. Attraverso le ispezioni reiterate di cui all'articolo 111, paragrafo 1 *bis*, della direttiva 2001/83/CE gli Stati membri garantiscono che i fabbricanti autorizzati conformemente all'articolo 40, paragrafi 1 e 3, della direttiva 2001/83/CE rispettino i principi e le linee guida relativi alle buone prassi di fabbricazione stabiliti dalla presente direttiva.

Gli Stati membri tengono altresì conto della compilazione, pubblicata dalla Commissione, delle procedure dell'Unione sulle ispezioni e sullo scambio di informazioni.

2. Per interpretare i principi e le linee guida relativi alle buone prassi di fabbricazione, i fabbricanti e le autorità competenti tengono conto delle linee direttrici dettagliate di cui all'articolo 47, secondo comma, della direttiva 2001/83/CE. Per quanto riguarda i medicinali per terapie avanzate, sono prese in considerazione le linee guida relative alle buone prassi di fabbricazione specifiche per tali medicinali di cui all'articolo 5 del regolamento (CE) n. 1394/2007 sui medicinali per terapie avanzate.

⁽¹⁾ Regolamento (CE) n. 1394/2007 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 13 novembre 2007, sui medicinali per terapie avanzate recante modifica della direttiva 2001/83/CE e del regolamento (CE) n. 726/2004 (GUL 324 del 10.12.2007, pag. 121).

3. Gli Stati membri istituiscono e attuano, nell'ambito dei rispettivi servizi ispettivi, un sistema di qualità adeguatamente concepito, cui si attengono il personale e la dirigenza di tali servizi. Il sistema di qualità è opportunamente aggiornato.

Articolo 4

Conformità alle buone prassi di fabbricazione

1. Gli Stati membri garantiscono che i fabbricanti eseguano le operazioni di fabbricazione conformemente alle buone prassi di fabbricazione e all'autorizzazione di fabbricazione. Questa disposizione si applica anche ai medicinali destinati esclusivamente all'esportazione.

2. Per quanto riguarda i medicinali importati da paesi terzi, gli Stati membri garantiscono che i prodotti siano stati fabbricati conformemente a norme almeno equivalenti alle norme relative alle buone prassi di fabbricazione stabilite nell'Unione e che tali prodotti siano stati fabbricati da fabbricanti debitamente autorizzati a tal fine.

Articolo 5

Conformità all'autorizzazione all'immissione in commercio

1. Gli Stati membri garantiscono che i fabbricanti eseguano tutte le operazioni di fabbricazione o di importazione dei medicinali soggetti a un'autorizzazione all'immissione in commercio conformemente alle informazioni fornite nella domanda relativa a tale autorizzazione.

2. Gli Stati membri impongono al fabbricante di riesaminare regolarmente i propri metodi di fabbricazione alla luce del progresso scientifico e tecnico.

Qualora sia necessaria una variazione dell'autorizzazione all'immissione in commercio, tale variazione è effettuata secondo i provvedimenti stabiliti conformemente all'articolo 23 *ter* della direttiva 2001/83/CE.

Articolo 6

Sistema di qualità farmaceutica

Gli Stati membri garantiscono che i fabbricanti istituiscano, attuino e mantengano un sistema efficace di qualità farmaceutica che implichi l'attiva partecipazione della dirigenza e del personale dei vari dipartimenti.

Articolo 7

Personale

1. In ogni sito di fabbricazione o di importazione il fabbricante è tenuto a disporre di sufficiente personale competente e in possesso di qualifiche idonee per conseguire l'obiettivo del sistema di qualità farmaceutica.

2. I compiti del personale direttivo e di controllo, comprese le persone qualificate di cui all'articolo 48 della direttiva 2001/83/CE, responsabile dell'applicazione e dell'attuazione delle buone prassi di fabbricazione sono definiti in appositi mansionari. I rapporti gerarchici sono stabiliti in un organigramma. Organigrammi e mansionari sono approvati conformemente alle procedure interne del fabbricante.

3. Al personale di cui al paragrafo 2 è conferita l'autorità necessaria per il corretto esercizio delle sue funzioni.

4. Il personale riceve una formazione iniziale e continua, di cui è verificata l'efficacia; tale formazione verte in particolare sulla teoria e sulla pratica della nozione di garanzia della qualità e di buone prassi di fabbricazione.

5. Sono organizzati e seguiti programmi in materia di igiene adeguati alle attività da svolgere. Essi riguardano in particolare le procedure relative alla salute, alla prassi igienica e all'abbigliamento del personale.

*Articolo 8***Locali e attrezzature**

1. Per quanto riguarda i locali e le attrezzature di fabbricazione, il fabbricante è tenuto a garantire che la loro ubicazione, progettazione, costruzione, ristrutturazione e manutenzione siano adeguate alle operazioni previste.
2. Gli Stati membri prescrivono che i locali e le attrezzature di fabbricazione siano disposti, progettati e utilizzati in modo da ridurre al minimo il rischio di errori e da permettere pulizia e manutenzione efficaci onde evitare contaminazioni, contaminazioni incrociate e, in generale, qualsiasi effetto negativo sulla qualità del prodotto.
3. I locali e le attrezzature da utilizzare per operazioni di fabbricazione o importazione essenziali per la qualità dei prodotti sono oggetto di una qualifica e di una convalida adeguate.

*Articolo 9***Documentazione**

1. Il fabbricante è tenuto a istituire e mantenere un sistema di documentazione basato su specifiche, formule di fabbricazione, istruzioni di lavorazione e di imballaggio, procedure e registrazioni relative alle varie operazioni di fabbricazione svolte. Il sistema di documentazione garantisce la qualità e l'integrità dei dati. La documentazione è chiara, veritiera e aggiornata. Sono tenute a disposizione procedure prestabilite relative alle operazioni e alle condizioni generali di fabbricazione, unitamente ai documenti specifici alla fabbricazione di ciascun lotto. Tale insieme di documenti permette di ricostruire l'iter di fabbricazione di ciascun lotto.

Il fabbricante è tenuto a conservare la documentazione sui lotti per almeno un anno dalla data di scadenza dei lotti cui si riferisce o per almeno cinque anni dal rilascio degli attestati di cui all'articolo 51, paragrafo 3, della direttiva 2001/83/CE, a seconda di quale dei due periodi sia più lungo.

2. Nel caso in cui invece di documenti scritti si utilizzino sistemi di trattamento dei dati elettronici, fotografici o di altro tipo, il fabbricante è tenuto a convalidare preventivamente i sistemi, provando che i dati verranno adeguatamente memorizzati durante il periodo di conservazione previsto. I dati memorizzati attraverso tali sistemi sono facilmente resi disponibili in forma leggibile e forniti alle autorità competenti su loro richiesta. I dati memorizzati in forma elettronica sono protetti contro l'accesso illecito, perdite o danneggiamenti attraverso tecniche quali la duplicazione, la produzione di copie di riserva e il trasferimento su altri sistemi di memorizzazione; sono inoltre conservate piste di controllo.

*Articolo 10***Produzione**

1. Gli Stati membri garantiscono che i fabbricanti eseguano le varie operazioni di produzione secondo istruzioni e procedure prestabilite e conformemente alle buone prassi di fabbricazione. Il fabbricante mette a disposizione risorse adeguate e sufficienti per l'esecuzione di controlli nel corso del processo. Tutte le deviazioni di processo e tutti i difetti di produzione sono documentati e accuratamente investigati.
2. I fabbricanti sono tenuti a prendere adeguati provvedimenti tecnici e organizzativi per evitare la contaminazione crociata e la confusione tra prodotti.
3. Ogni nuova fabbricazione o modifica importante di un processo di fabbricazione di un medicinale è convalidata. Le fasi critiche dei processi di fabbricazione sono regolarmente oggetto di nuova convalida.

*Articolo 11***Controllo della qualità**

1. Il fabbricante è tenuto a istituire e mantenere un sistema di controllo della qualità posto sotto la responsabilità di una persona adeguatamente qualificata e indipendente dalla produzione.

Tale persona dispone o ha accesso a uno o più laboratori di controllo della qualità dotati di personale e strumenti adeguati per analizzare e testare le materie prime e i materiali da imballaggio, come pure per testare i medicinali intermedi e finiti.

2. Per quanto riguarda i medicinali, compresi quelli importati da paesi terzi, si può ricorrere a laboratori esterni autorizzati conformemente all'articolo 12 della presente direttiva e all'articolo 20, lettera b), della direttiva 2001/83/CE.
3. Durante il controllo finale del medicinale finito, prima della distribuzione o dell'immissione in commercio, il sistema di controllo della qualità tiene conto, oltre che dei risultati delle analisi, anche di informazioni essenziali come le condizioni di produzione, i risultati dei controlli nel corso del processo, l'esame dei documenti di fabbricazione, la conformità del prodotto alle specifiche e l'imballaggio definitivo.
4. I campioni di ciascun lotto di medicinale finito sono conservati per almeno un anno dalla data di scadenza.

I campioni delle materie prime utilizzate nel processo di fabbricazione, esclusi solventi, gas o acqua, sono conservati per almeno due anni dal rilascio del prodotto. Tale periodo può essere abbreviato se il periodo di stabilità del materiale, indicato nella specifica che lo riguarda, è più breve. Tutti i campioni sono tenuti a disposizione delle autorità competenti.

D'accordo con l'autorità competente, possono essere definite altre condizioni di campionamento e di conservazione delle materie prime e di determinati prodotti fabbricati singolarmente o in piccole quantità, oppure qualora la loro conservazione sollevi particolari problemi.

Articolo 12

Operazioni esternalizzate

1. Gli Stati membri prescrivono che ciascuna operazione esternalizzata di importazione o di fabbricazione, o le operazioni ad esse collegate, sia oggetto di un contratto scritto.
2. Il contratto definisce chiaramente le responsabilità delle parti e in particolare l'obbligo dell'appaltatore di rispettare le buone prassi di fabbricazione e il modo in cui la persona qualificata di cui all'articolo 48 della direttiva 2001/83/CE, responsabile della certificazione di ciascun lotto, deve esercitare le proprie funzioni.
3. L'appaltatore non subappalta alcun lavoro affidatogli senza un'autorizzazione scritta del committente.
4. L'appaltatore rispetta i principi e le linee guida relativi alle buone prassi di fabbricazione applicabili alle operazioni interessate e stabiliti nell'Unione e si sottopone alle ispezioni svolte dalle autorità competenti a norma dell'articolo 111 della direttiva 2001/83/CE.

Articolo 13

Reclami e richiamo dei prodotti

1. Gli Stati membri garantiscono che i fabbricanti attuino un sistema per registrare ed esaminare i reclami e un sistema efficace per richiamare rapidamente e in qualunque momento i medicinali nella rete di distribuzione. Il fabbricante registra ed esamina ogni reclamo relativo a difetti. Il fabbricante è tenuto a informare l'autorità competente e, se del caso, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di tutti i difetti che potrebbero dar luogo a richiami o limitazioni anomale delle forniture e indica, nella misura del possibile, i paesi di destinazione.
2. I richiami sono effettuati conformemente alle disposizioni di cui all'articolo 123 della direttiva 2001/83/CE.

Articolo 14

Autoispezione

In seno al sistema di qualità farmaceutica il fabbricante è tenuto a svolgere regolari autoispezioni al fine di controllare l'attuazione e il rispetto delle buone prassi di fabbricazione e proporre le necessarie azioni correttive e/o misure preventive. Sono conservate registrazioni di tali autoispezioni e delle eventuali azioni correttive adottate successivamente.

*Articolo 15***Abrogazione della direttiva 2003/94/CE**

La direttiva 2003/94/CE è abrogata a decorrere da sei mesi dopo la data di pubblicazione nella *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea* dell'avviso di cui all'articolo 82, paragrafo 3, del regolamento (UE) n. 536/2014, o dal 1° aprile 2018, qualora quest'ultima data sia successiva.

I riferimenti alla direttiva abrogata si intendono fatti alla presente direttiva e al regolamento delegato (UE) 2017/1569 della Commissione ⁽¹⁾ e vanno letti secondo la tavola di concordanza di cui all'allegato.

*Articolo 16***Recepimento**

1. Gli Stati membri adottano e pubblicano, entro il 31 marzo 2018, le disposizioni legislative, regolamentari e amministrative necessarie per conformarsi alla presente direttiva. Essi ne informano immediatamente la Commissione.

Essi applicano tali disposizioni a decorrere da sei mesi dopo la data di pubblicazione nella *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea* dell'avviso di cui all'articolo 82, paragrafo 3, del regolamento (UE) n. 536/2014, o dal 1° aprile 2018, qualora quest'ultima data sia successiva.

Le disposizioni adottate dagli Stati membri contengono un riferimento alla presente direttiva o sono corredate di tale riferimento all'atto della pubblicazione ufficiale. Le modalità del riferimento sono stabilite dagli Stati membri.

2. Gli Stati membri comunicano alla Commissione il testo delle disposizioni fondamentali di diritto interno che adottano nel settore disciplinato dalla presente direttiva.

*Articolo 17***Entrata in vigore**

La presente direttiva entra in vigore il ventesimo giorno successivo alla pubblicazione nella *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea*.

*Articolo 18***Destinatari**

Gli Stati membri sono destinatari della presente direttiva.

Fatto a Bruxelles, il 15 settembre 2017

Per la Commissione
Il presidente
Jean-Claude JUNCKER

⁽¹⁾ Regolamento delegato (UE) 2017/1569 della Commissione, del 23 maggio 2017, che integra il regolamento (UE) n. 536/2014 del Parlamento europeo e del Consiglio precisando i principi e le linee guida relativi alle buone prassi di fabbricazione dei medicinali sperimentali per uso umano nonché le modalità di ispezione (cfr. pag. 12 della presente Gazzetta ufficiale).

ALLEGATO

Tavola di concordanza

Direttiva 2003/94/CE	La presente direttiva	Regolamento delegato (UE) 2017/1569 della Commissione, che integra il regolamento (UE) n. 536/2014 del Parlamento europeo e del Consiglio precisando i principi e le linee guida relativi alle buone prassi di fabbricazione dei medicinali sperimentali per uso umano nonché le modalità di ispezione
Articolo 1	Articolo 1	Articolo 1
Articolo 2	Articolo 2	Articolo 2
Articolo 3	Articolo 3	—
Articolo 4	Articolo 4	Articolo 3
Articolo 5	Articolo 5	Articolo 4
Articolo 6	Articolo 6	Articolo 5, primo comma
Articolo 7	Articolo 7	Articolo 6
Articolo 8	Articolo 8	Articolo 7
Articolo 9	Articolo 9	Articolo 8
Articolo 10	Articolo 10	Articolo 9
Articolo 11	Articolo 11	Articolo 10
Articolo 12	Articolo 12	Articolo 13
Articolo 13	Articolo 13	Articolo 14
Articolo 14	Articolo 14	Articolo 15
Articolo 15	—	—
Articolo 16	—	—
Articolo 17	—	—
Articolo 18	—	—
Articolo 19	—	—