

D050582/03

ASSEMBLÉE NATIONALE

QUATORZIÈME LÉGISLATURE

SÉNAT

SESSION ORDINAIRE DE 2016-2017

Reçu à la Présidence de l'Assemblée nationale
le 18 mai 2017

Enregistré à la Présidence du Sénat
le 18 mai 2017

**TEXTE SOUMIS EN APPLICATION DE
L'ARTICLE 88-4 DE LA CONSTITUTION**

PAR LE GOUVERNEMENT,

À L'ASSEMBLÉE NATIONALE ET AU SÉNAT.

Directive (UE) de la Commission complétant la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne les principes et lignes directrices relatifs aux bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments à usage humain



Conseil de
l'Union européenne

Bruxelles, le 11 mai 2017
(OR. en)

9047/17

PHARM 20
SAN 190
MI 398
COMPET 325

NOTE DE TRANSMISSION

Origine:	Commission européenne
Date de réception:	8 mai 2017
Destinataire:	Secrétariat général du Conseil
N° doc. Cion:	D050582/03
Objet:	DIRECTIVE (UE) .../... DE LA COMMISSION du XXX complétant la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne les principes et lignes directrices relatifs aux bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments à usage humain

Les délégations trouveront ci-joint le document D050582/03.

p.j.: D050582/03



Bruxelles, le **XXX**
SANTÉ/XXXX/2017
(POOL/B4/2017/XXXX/XXXX-
EN.doc) D050582/03
[...](2017) **XXX** draft

DIRECTIVE (UE) .../... DE LA COMMISSION

du **XXX**

**complétant la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil en ce qui
concerne les principes et lignes directrices relatifs aux bonnes pratiques de fabrication
pour les médicaments à usage humain**

DIRECTIVE (UE) .../... DE LA COMMISSION

du **XXX**

complétant la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne les principes et lignes directrices relatifs aux bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments à usage humain

LA COMMISSION EUROPÉENNE,

vu le traité sur le fonctionnement de l'Union européenne,

vu la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain¹, et notamment son article 47, premier alinéa,

considérant ce qui suit:

- (1) La directive 2003/94/CE de la Commission² s'applique à la fois aux médicaments à usage humain et aux médicaments expérimentaux à usage humain.
- (2) Conformément à l'article 63, paragraphe 1, du règlement (UE) n° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil³, la Commission est habilitée à adopter un acte délégué énonçant des principes relatifs aux bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments expérimentaux à usage humain. Il est donc nécessaire d'adapter les dispositions de la directive 2003/94/CE en supprimant les références aux médicaments expérimentaux à usage humain.
- (3) La définition d'un système de qualité pharmaceutique et certains termes devraient être actualisés pour refléter les évolutions internationales ou l'usage effectif que les inspecteurs et les fabricants font de ces termes.
- (4) Tous les médicaments à usage humain fabriqués ou importés dans l'Union, y compris les médicaments destinés à être exportés, devraient être fabriqués dans le respect des principes et lignes directrices relatifs aux bonnes pratiques de fabrication. Cependant, pour que le fabricant soit en mesure de suivre ces principes et lignes directrices, une coopération est nécessaire entre le fabricant et le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, lorsqu'il s'agit d'entités légales différentes. Le fabricant et le titulaire de

¹ JO L 311 du 28.11.2001, p. 67.

² Directive 2003/94/CE de la Commission du 8 octobre 2003 établissant les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication concernant les médicaments à usage humain et les médicaments expérimentaux à usage humain (JO L 262 du 14.10.2003, p. 22).

³ Règlement (UE) n° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE (JO L 158 du 27.5.2014, p. 1).

l'autorisation de mise sur le marché devraient convenir de leurs obligations réciproques dans un accord technique.

- (5) Le fabricant de médicaments doit veiller à ce que ceux-ci soient adaptés à l'usage auquel ils sont destinés, qu'ils respectent les exigences de l'autorisation de mise sur le marché et qu'ils ne fassent pas courir aux patients de risque dû à une qualité inadéquate. Pour atteindre cet objectif de qualité de manière fiable, le fabricant doit mettre en œuvre un système de qualité pharmaceutique conçu de manière exhaustive et correctement appliqué intégrant les bonnes pratiques de fabrication et la gestion des risques pour la qualité.
- (6) Pour garantir la conformité avec les principes et lignes directrices relatifs aux bonnes pratiques de fabrication, il est nécessaire de fixer des règles détaillées concernant les inspections par les autorités compétentes et certaines obligations du fabricant.
- (7) Il est nécessaire de veiller à ce que tous les médicaments disponibles sur le territoire de l'UE respectent les mêmes normes de qualité, et donc que les médicaments importés dans l'Union soient fabriqués selon des normes au moins équivalentes à celles de l'Union en matière de bonnes pratiques de fabrication.
- (8) Afin d'assurer l'application cohérente des principes relatifs aux bonnes pratiques de fabrication, les fabricants de médicaments à usage humain et les inspecteurs devraient tenir compte des lignes directrices visées à l'article 47, deuxième alinéa, de la directive 2001/83/CE. Pour les médicaments de thérapie innovante, cependant, il convient d'appliquer les lignes directrices visées à l'article 5 du règlement (UE) n° 1394/2007⁴. Les principes et lignes directrices relatifs aux bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments à usage humain devraient être définis pour ce qui concerne la gestion de la qualité, le personnel, les locaux et les équipements, la documentation, la production, le contrôle de la qualité, les opérations externalisées, les réclamations, les rappels de produits et les auto-inspections. En ce qui concerne les médicaments de thérapie innovante, ces principes et lignes directrices devraient être adaptés à la nature spécifique de ces produits, sur la base d'une approche fondée sur les risques.
- (9) De nombreuses dispositions de la directive 2003/94/CE devant être modifiées, il convient, dans un souci de clarté, d'abroger ladite directive.
- (10) Les mesures prévues à la présente directive sont conformes à l'avis du comité permanent des médicaments à usage humain,

⁴ Règlement (CE) n° 1394/2007 du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n° 726/2004 (JO L 324 du 10.12.2007, p. 121).

A ADOPTÉ LA PRÉSENTE DIRECTIVE:

Article premier
Objet

La présente directive établit les principes et lignes directrices des bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments à usage humain dont la fabrication ou l'importation requiert l'autorisation visée à l'article 40 de la directive 2001/83/CE.

Article 2
Définitions

Aux fins de la présente directive, on entend par:

- (1) «fabricant»: toute personne se livrant à des activités pour lesquelles l'autorisation visée à l'article 40, paragraphes 1 et 3, de la directive 2001/83/CE est exigée;
- (2) «système de qualité pharmaceutique»: la somme totale des mesures d'organisation prises afin de garantir que les médicaments sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés;
- (3) «bonnes pratiques de fabrication»: l'élément d'assurance de la qualité qui garantit que les médicaments sont fabriqués, importés et contrôlés de façon cohérente selon les normes de qualité adaptées à l'usage auquel ils sont destinés.

Article 3
Inspections

1. Les États membres s'assurent, par des inspections répétées telles que visées à l'article 111, paragraphe 1 *bis*, de la directive 2001/83/CE, que les fabricants autorisés conformément à l'article 40, paragraphes 1 et 3, de ladite directive respectent les principes et lignes directrices relatifs aux bonnes pratiques de fabrication établis par la présente directive.

Les États membres prennent également en compte la compilation, publiée par la Commission, des procédures de l'Union relatives aux inspections et à l'échange d'informations.

2. Pour l'interprétation des principes et lignes directrices relatifs aux bonnes pratiques de fabrication, les fabricants et les autorités compétentes prennent en compte les lignes directrices détaillées visées à l'article 47, deuxième alinéa, de la directive 2001/83/CE. Dans le cas des médicaments de thérapie innovante, les lignes directrices sur les bonnes pratiques de fabrication spécifiques aux médicaments de thérapie innovante visées à l'article 5 du règlement (CE) n° 1394/2007 du Parlement et du Conseil concernant les médicaments de thérapie innovante sont prises en compte.
3. Les États membres établissent et appliquent dans leurs services d'inspection un système de qualité correctement conçu auquel se conforment le personnel et

l'encadrement des services d'inspection. Le système de qualité est actualisé si nécessaire.

Article 4

Conformité aux bonnes pratiques de fabrication

1. Les États membres veillent à ce que les fabricants réalisent les opérations de fabrication conformément aux bonnes pratiques de fabrication et à leur autorisation de fabrication. Cette disposition s'applique également aux médicaments uniquement destinés à l'exportation.
2. Pour les médicaments importés de pays tiers, les États membres s'assurent qu'ils ont été fabriqués selon des normes au moins équivalentes aux normes de bonnes pratiques de fabrication établies dans l'Union et par des fabricants dûment autorisés.

Article 5

Respect de l'autorisation de mise sur le marché

1. Les États membres s'assurent que les fabricants réalisent toutes les opérations de fabrication ou d'importation de médicaments soumis à une autorisation de mise sur le marché conformément aux informations fournies dans la demande d'autorisation de mise sur le marché.
2. Les États membres obligent le fabricant à réviser régulièrement ses méthodes de fabrication à la lumière des progrès scientifiques et techniques.

Si une modification du dossier d'autorisation de mise sur le marché est nécessaire, cette modification se fait selon les dispositions établies conformément à l'article 23 *ter* de la directive 2001/83/CE.

Article 6

Système de qualité pharmaceutique

Les États membres veillent à ce que les fabricants établissent, appliquent et entretiennent un système de qualité pharmaceutique efficace, impliquant la participation active de la direction et du personnel des différents services.

Article 7

Personnel

1. Le fabricant est tenu d'avoir à sa disposition, sur chaque site de fabrication ou d'importation, un personnel en nombre suffisant et possédant les compétences et les qualifications appropriées pour atteindre l'objectif du système de qualité pharmaceutique.
2. Les obligations des membres du personnel occupant des postes d'encadrement, y compris les personnes qualifiées visées à l'article 48 de la directive 2001/83/CE, qui sont chargés de l'instauration et de l'application des bonnes pratiques de fabrication, sont définies dans leurs descriptions de tâches. Les relations hiérarchiques de ces

personnes sont définies dans un organigramme. L'organigramme et les descriptions de tâches sont approuvés suivant les procédures internes du fabricant.

3. Le personnel visé au paragraphe 2 est investi de l'autorité nécessaire pour exercer correctement ses responsabilités.
4. Le personnel reçoit initialement, puis de façon répétée, une formation dont l'efficacité est vérifiée, portant en particulier sur les aspects théoriques et pratiques du concept d'assurance de la qualité et les bonnes pratiques de fabrication.
5. Des programmes d'hygiène adaptés aux activités à exécuter sont établis et observés. Ils comportent, en particulier, des procédures relatives à la santé, à l'hygiène et à l'habillement du personnel.

Article 8 *Locaux et équipements*

1. En ce qui concerne les locaux et les équipements de fabrication, le fabricant est tenu de veiller à ce qu'ils soient implantés, conçus, construits, adaptés et entretenus en fonction des opérations auxquelles ils sont destinés.
2. Les États membres exigent que les locaux et les équipements de fabrication soient disposés, conçus et exploités de manière à réduire à un minimum le risque d'erreur et à permettre un nettoyage et un entretien efficaces pour éviter toute contamination, contamination croisée et, de manière générale, tout effet nocif sur la qualité du produit.
3. Les locaux et les équipements destinés à être utilisés pour des opérations de fabrication ou d'importation décisives pour la qualité des produits sont soumis à une qualification et à une validation appropriées.

Article 9 *Documentation*

1. Le fabricant est tenu de mettre en place et d'entretenir un système de documentation constitué des spécifications, des formules de fabrication, des consignes de traitement et d'emballage, des procédures et des registres ayant trait aux différentes opérations de fabrication effectuées. Le système de documentation assure la qualité et l'intégrité des données. Les documents sont clairs, exempts d'erreurs et tenus à jour. Le fabricant dispose de procédures préétablies relatives aux opérations et aux conditions générales de fabrication ainsi que de documents spécifiques à la fabrication de chaque lot. Cet ensemble de documents permet de retracer l'historique de chaque lot fabriqué.

Le fabricant est tenu de conserver la documentation relative à un lot pendant au moins un an après la date de péremption du lot ou au moins cinq ans après l'attestation visée à l'article 51, paragraphe 3, de la directive 2001/83/CE, si ce délai est plus long.

2. Lorsque l'usage de documents écrits est remplacé par des systèmes de traitement électroniques, photographiques ou autres, le fabricant est tenu de valider au préalable les systèmes en prouvant que les données seront correctement conservées pendant la période de conservation prévue. Les données conservées de cette façon doivent pouvoir être facilement restituées sous une forme lisible et transmises aux autorités compétentes sur demande. Les données mémorisées sur support électronique sont protégées des risques d'accès non autorisé, de perte et d'endommagement par des techniques de copies, de sauvegarde et de transfert sur un autre système de mémorisation, et des pistes de vérification sont tenues à jour.

Article 10
Production

1. Les États membres veillent à ce que les fabricants réalisent les différentes opérations de production conformément à des instructions et procédures préétablies et dans le respect des bonnes pratiques de fabrication. Le fabricant prévoit des moyens adéquats et suffisants pour la réalisation des contrôles en cours de fabrication. Tous les écarts dans le procédé et tous les défauts dans le produit sont documentés et font l'objet d'investigations approfondies.
2. Les fabricants sont tenus de prendre des mesures techniques et organisationnelles appropriées pour éviter les contaminations croisées et les mélanges.
3. Tout nouveau procédé de fabrication d'un médicament ou toute modification importante d'un procédé de fabrication existant est validé. Les phases critiques des procédés de fabrication sont régulièrement revalidées.

Article 11
Contrôle de la qualité

1. Le fabricant est tenu d'établir et d'entretenir un système de contrôle de la qualité placé sous l'autorité d'une personne possédant les qualifications requises et indépendante de la production.

Cette personne a à sa disposition ou peut accéder à un ou plusieurs laboratoires de contrôle de la qualité possédant les effectifs et les équipements appropriés pour procéder à l'examen et aux essais nécessaires des matières de base, des matériaux d'emballage, ainsi qu'aux essais des produits intermédiaires et des médicaments finis.
2. Dans le cas des médicaments, y compris ceux importés de pays tiers, le recours à des laboratoires sous contrat est possible s'il a été autorisé conformément à l'article 12 de la présente directive et à l'article 20, point b), de la directive 2001/83/CE.
3. Au cours du contrôle final du médicament fini avant sa libération en vue de sa vente ou de sa distribution, le système de contrôle de la qualité prend en compte, outre les résultats d'analyses, des informations essentielles comme les conditions de production, les résultats des contrôles effectués en cours de fabrication, l'examen des documents de fabrication et la conformité du produit à ses spécifications, y compris le conditionnement final.

4. Des échantillons de chaque lot de médicaments finis sont conservés pendant au moins un an après la date de péremption.

Des échantillons des matières de base, autres que les solvants, les gaz et l'eau, utilisées dans le procédé de fabrication sont conservés pendant au moins deux ans après la libération du produit. Cette période peut être raccourcie si la période de stabilité de la matière, indiquée dans la spécification correspondante, est plus courte. Tous ces échantillons sont gardés à la disposition des autorités compétentes.

D'autres conditions peuvent être définies, en accord avec l'autorité compétente, pour l'échantillonnage et la conservation des matières de base et de certains produits fabriqués individuellement ou en petites quantités, ou lorsque leur stockage pourrait poser des problèmes particuliers.

Article 12 *Opérations externalisées*

1. Les États membres exigent que toute opération de fabrication ou d'importation, ou liée à la fabrication ou à l'importation, qui est externalisée fasse l'objet d'un contrat écrit.
2. Le contrat définit clairement les obligations de chaque partie, notamment les bonnes pratiques de fabrication à suivre par le contractant, ainsi que la façon dont la personne qualifiée visée à l'article 48 de la directive 2001/83/CE, responsable de la certification de chaque lot, doit exercer ses responsabilités.
3. Un contractant ne sous-traite pas lui-même tout ou partie du travail qui lui a été confié en vertu du contrat sans l'autorisation écrite du donneur d'ordre.
4. Le contractant respecte les principes et lignes directrices des bonnes pratiques de fabrication applicables aux opérations concernées qui sont établis dans l'Union et se soumet aux inspections des autorités compétentes prévues à l'article 111 de la directive 2001/83/CE.

Article 13 *Réclamations et rappel de produits*

1. Les États membres veillent à ce que les fabricants mettent en œuvre un système d'enregistrement et de traitement des réclamations ainsi qu'un système efficace pour rappeler rapidement et à tout moment des médicaments entrés dans le circuit de distribution. Toute réclamation concernant un défaut doit être enregistrée et examinée par le fabricant. Le fabricant est tenu d'informer l'autorité compétente et, le cas échéant, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de tout défaut qui pourrait entraîner un rappel de médicament ou une restriction anormale de l'offre et, dans toute la mesure du possible, il indique les pays de destination.
2. Tout rappel est effectué conformément aux exigences prévues à l'article 123 de la directive 2001/83/CE.

Article 14
Auto-inspection

Le fabricant est tenu de procéder à des auto-inspections répétées dans le cadre du système de qualité pharmaceutique en vue de contrôler l'application et le respect des bonnes pratiques de fabrication et de proposer les mesures correctives et/ou actions préventives nécessaires. Il est tenu un registre de ces auto-inspections et de toute mesure corrective prise en conséquence.

Article 15
Abrogation de la directive 2003/94/CE

La directive 2003/94/CE est abrogée et son abrogation prend effet six mois après la date de publication au *Journal officiel de l'Union européenne* de l'avis visé à l'article 82, paragraphe 3, du règlement (UE) n° 536/2014, ou au 1^{er} avril 2018, la date la plus tardive étant retenue.

Les références à la directive abrogée s'entendent comme faites à la présente directive et au règlement délégué xx⁵ de la Commission et sont à lire selon le tableau de correspondance figurant dans l'annexe.

Article 16
Transposition

1. Les États membres adoptent et publient, au plus tard le [31 mars 2018], les dispositions législatives, réglementaires et administratives nécessaires pour se conformer à la présente directive. Ils communiquent immédiatement à la Commission le texte de ces dispositions.

Ils appliquent ces dispositions à compter d'un délai de six mois après la date de publication au *Journal officiel de l'Union européenne* de l'avis visé à l'article 82, paragraphe 3, du règlement (UE) n° 536/2014, ou au 1^{er} avril 2018, la date la plus tardive étant retenue.

Lorsque les États membres adoptent ces dispositions, celles-ci contiennent une référence à la présente directive ou sont accompagnées d'une telle référence lors de leur publication officielle. Les modalités de cette référence sont arrêtées par les États membres.

2. Les États membres communiquent à la Commission le texte des dispositions essentielles de droit interne qu'ils adoptent dans le domaine régi par la présente directive.

⁵ Règlement délégué xx de la Commission complétant le règlement (UE) n° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil en ce qu'il précise les principes et lignes directrices relatifs aux bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments expérimentaux à usage humain et fixe les modalités d'inspection (JO L xx du d.m.yyyy, p. xx).

Article 17
Entrée en vigueur

La présente directive entre en vigueur le vingtième jour suivant celui de sa publication au *Journal officiel de l'Union européenne*.

Article 18
Destinataires

Les États membres sont destinataires de la présente directive.

Fait à Bruxelles, le

Par la Commission
Le président
Jean-Claude JUNCKER