

**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****(Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)**

LA COMMISSION DES COMMUNAUTÉS EUROPÉENNES,

vu le traité instituant la Commission 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 humain <sup>(1)</sup>, modifiée en dernier lieu par la directive 2003/63/CE de la Commission <sup>(2)</sup>, et notamment son article 47,

considérant ce qui suit:

- (1) Tous les médicaments à usage humain fabriqués ou importés dans la Communauté, y compris les médicaments destinés à l'exportation, doivent être fabriqués conformément aux principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication.
- (2) Ces principes et lignes directrices sont énoncés dans la directive 91/356/CEE de la Commission du 13 juin 1991 établissant les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments à usage humain <sup>(3)</sup>.
- (3) L'article 13, paragraphe 3, de la directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain <sup>(4)</sup> dispose que des indications détaillées sont élaborées selon les lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication concernant les éléments à prendre en compte lors de l'évaluation de médicaments expérimentaux à usage humain en vue de la libération des lots dans la Communauté.
- (4) Il est donc nécessaire d'étendre et d'adapter les dispositions de la directive 91/356/CEE pour couvrir les bonnes pratiques de fabrication des médicaments expérimentaux.
- (5) La plupart des dispositions de la directive 91/356/CEE devant être modifiées, il convient, dans un souci de clarté, de remplacer ladite directive.
- (6) Pour garantir la conformité avec les principes et lignes directrices de 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) Tous les fabricants doivent mettre en œuvre un système efficace de gestion de la qualité de leurs opérations de fabrication, ce qui exige l'application d'un système d'assurance de la qualité pharmaceutique.
- (8) Les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication doivent 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 contrats d'entreprise, les réclamations et le rappel des produits, et l'auto-inspection.
- (9) Pour protéger les être humains associés à des essais cliniques et garantir la traçabilité des médicaments expérimentaux, des dispositions spécifiques relatives à l'étiquetage de ces médicaments sont nécessaires.
- (10) Les mesures prévues à la présente directive sont conformes à l'avis du comité permanent des médicaments à usage humain, institué par l'article 121 de la directive 2001/83/CE,

A ARRÊTÉ LA PRÉSENTE DIRECTIVE:

*Article premier***Champ d'application**

La présente directive établit les principes et lignes directrices des bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments à usage humain dont la fabrication requiert l'autorisation visée à l'article 40 de la directive 2001/83/CE et pour les médicaments expérimentaux à usage humain dont la fabrication requiert l'autorisation visée à l'article 13 de la directive 2001/20/CE.

*Article 2***Définitions**

Aux fins de la présente directive, on entend par:

- 1) «médicaments»: tout produit répondant à la définition de l'article 1<sup>er</sup>, paragraphe 2, de la directive 2001/83/CE;
- 2) «médicament expérimental»: tout produit répondant à la définition de l'article 2, point d), de la directive 2001/20/CE;
- 3) «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 ou l'autorisation visée à l'article 13, paragraphe 1, de la directive 2001/20/CE est exigée;

<sup>(1)</sup> JO L 311 du 28.11.2001, p. 67.<sup>(2)</sup> JO L 159 du 27.6.2003, p. 46.<sup>(3)</sup> JO L 193 du 17.7.1991, p. 30.<sup>(4)</sup> JO L 121 du 1.5.2001, p. 34.

- 4) «personne qualifiée»: la personne visée à l'article 48 de la directive 2001/83/CE ou à l'article 13, paragraphe 2, de la directive 2001/20/CE;
- 5) «assurance de qualité pharmaceutique»: la somme totale des mesures d'organisation prises afin de garantir que les médicaments et/ou les médicaments expérimentaux sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés;
- 6) «bonnes pratiques de fabrication»: l'élément d'assurance de la qualité qui garantit que les médicaments sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente selon les normes de qualité adaptées à leur emploi;
- 7) «procédure d'insu»: le camouflé délibéré de l'identité d'un médicament expérimental conformément aux instructions du promoteur;
- 8) «levée de l'insu»: la communication de l'identité d'un médicament camouflé.

#### Article 3

### Inspections

1. Au moyen des inspections répétées visées à l'article 111, paragraphe 1, de la directive 2001/83/CE et des inspections visées à l'article 15, paragraphe 1, de la directive 2001/20/CE, les États membres veillent à ce que les fabricants respectent les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication établis par la présente directive. Les États membres prennent également en compte la compilation, publiée par la Commission, des procédures communautaires relatives aux inspections et à l'échange d'informations.
2. Pour l'interprétation des principes et lignes directrices de 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, publiées par la Commission dans le «Guide des bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments et pour les médicaments expérimentaux».

#### Article 4

### Conformité avec les bonnes pratiques de fabrication

1. Le fabricant s'assure que les opérations de fabrication sont réalisées conformément aux bonnes pratiques de fabrication et à l'autorisation de fabrication. Cette disposition s'applique également aux médicaments destinés uniquement à l'exportation.
2. Pour les médicaments et les médicaments expérimentaux importés à partir de pays tiers, l'importateur s'assure que les médicaments ont été fabriqués conformément à des normes au moins équivalentes aux bonnes pratiques de fabrication établies par la Communauté.

En outre, un importateur de médicaments s'assure que ceux-ci ont été fabriqués par des fabricants dûment autorisés. Un importateur de médicaments expérimentaux s'assure que ceux-ci ont été fabriqués par un fabricant notifié aux autorités compétentes et accepté par elles à cette fin.

#### Article 5

### Respect de l'autorisation de mise sur le marché

1. Le fabricant s'assure que toutes les opérations de fabrication de médicaments soumis à une autorisation de mise sur le marché sont réalisées conformément à l'information fournie dans la demande d'autorisation de mise sur le marché acceptée par les autorités compétentes.

Dans le cas de médicaments expérimentaux, le fabricant s'assure que toutes les opérations de fabrication sont réalisées conformément à l'information donnée par le promoteur en application de l'article 9, paragraphe 2, de la directive 2001/20/CE et acceptée par les autorités compétentes.

2. Le fabricant révisé régulièrement ses méthodes de fabrication à la lumière des progrès scientifiques et techniques et de la mise au point du médicament expérimental.

Si une modification du dossier d'autorisation de mise sur le marché ou une modification de la demande visée à l'article 9, paragraphe 2, de la directive 2001/20/CE est nécessaire, la demande de modification est soumise aux autorités compétentes.

#### Article 6

### Système d'assurance de la qualité

Le fabricant établit et met en œuvre un système d'assurance de la qualité pharmaceutique efficace, qui implique la participation active de la direction et du personnel des différents services concernés.

#### Article 7

### Personnel

1. Le fabricant dispose, sur chaque site de fabrication, d'un personnel en nombre suffisant et possédant les compétences et les qualifications requises pour atteindre l'objectif d'assurance de la qualité pharmaceutique.
2. Les obligations des membres du personnel de direction et d'encadrement, y compris des personnes qualifiées, responsables de la mise en œuvre des bonnes pratiques de fabrication, sont définies dans des descriptions des tâches. Les relations hiérarchiques de ces personnes sont définies dans un organigramme. Les organigrammes et les descriptions des 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, couvrant en particulier les aspects théoriques et pratiques du concept d'assurance de la qualité et de bonnes pratiques de fabrication et comprenant, le cas échéant, les exigences particulières pour la fabrication de médicaments expérimentaux.

5. Des programmes d'hygiène adaptés aux activités 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. Les locaux et les équipements de fabrication sont implantés, conçus, construits, adaptés et entretenus en fonction des opérations pour lesquelles ils sont destinés.

2. Les locaux et les équipements de fabrications sont 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, en règle générale, tout effet nocif sur la qualité du produit.

3. Les locaux et les équipements destinés à être utilisés pour des opérations de fabrication qui sont décisives pour la qualité des produits sont soumis à des conditions et à une homologation appropriées.

#### Article 9

### Documentation

1. Tout fabricant met en place et maintient un système de documentation sur la base des spécifications, des formules de fabrication, des instructions de fabrication et de conditionnement, des procédures et des enregistrements couvrant les différentes opérations de fabrication effectuées. 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 et de documents particuliers à la fabrication de chaque lot. Cet ensemble de documents permet de retracer l'histoire de chaque lot fabriqué et des modifications apportées au cours de la mise au point d'un médicament expérimental.

Dans le cas d'un médicament, les documents relatifs à un lot sont conservés au moins un an après la date de péremption du lot concerné et 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.

Dans le cas d'un médicament expérimental, les documents relatifs à un lot sont conservés au moins cinq ans après l'achèvement ou l'interruption formelle du dernier essai clinique durant lequel le lot a été utilisé. Le promoteur ou le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, s'il s'agit de deux personnes différentes, est chargé de veiller à ce que les documents soient conservés comme exigé pour l'autorisation de mise sur le

marché, conformément à l'annexe I de la directive 2001/83/CE, s'ils sont requis pour une autorisation ultérieure de mise sur le marché.

2. Lorsque l'usage de documents écrits est remplacé par des systèmes de traitement électroniques, photographiques ou autres, le fabricant doit d'abord valider les systèmes en prouvant que les données seront correctement conservées pendant la période envisagée. Les données conservées de cette façon sont facilement restituées de façon lisible et transmises sur demande aux autorités compétentes. Les données mémorisées sur support électronique sont protégées par des méthodes telles que la réalisation de copies de secours et le transfert sur un autre système de mémorisation de façon à ce qu'elles ne risquent pas d'être perdues ou endommagées, et une piste de vérification est tenue à jour.

#### Article 10

### Production

1. Les différentes opérations de production sont réalisées conformément à des instructions et procédures préétablies et dans le respect des bonnes pratiques de fabrication. Des moyens suffisants et adaptés sont disponibles pour effectuer les 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. Des mesures appropriées à caractère technique et/ou organisationnel sont prises pour éviter les contaminations croisées et les substitutions. Dans le cas des médicaments expérimentaux, un soin particulier est apporté à la manipulation des produits durant et après toute opération de la procédure d'insu.

3. Dans le cas des médicaments, toute fabrication nouvelle ou modification importante d'un procédé de fabrication d'un médicament est validée. Les phases critiques des procédés de fabrication sont régulièrement revalidées.

4. Dans le cas des médicaments expérimentaux, le procédé de fabrication est validé dans son intégralité dans la mesure où cela est nécessaire, en prenant en compte le stade de la mise au point du produit. Au moins les étapes critiques du procédé, par exemple, la stérilisation, sont validées. Toutes les étapes de la conception et de la mise au point du procédé de fabrication sont intégralement documentées.

#### Article 11

### Contrôle de la qualité

1. Le fabricant établit et maintient 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 nécessaires pour procéder à l'examen et aux essais nécessaires des matières de base, des matériaux d'emballage et aux essais des produits intermédiaires et finis.

2. Dans le cas des médicaments, y compris ceux importés de pays tiers, le recours à des laboratoires externes peut être autorisé conformément à l'article 12 de la présente directive et à l'article 20, point b), de la directive 2001/83/CE.

Dans le cas des médicaments expérimentaux, le promoteur doit veiller à ce que le laboratoire externe respecte la lettre de la demande visée à l'article 9, paragraphe 2, de la directive 2001/20/CE, et acceptée par l'autorité compétente. En cas d'importation de pays tiers, le contrôle analytique n'est pas obligatoire.

3. Au cours du contrôle final du produit fini avant sa libération en vue de sa vente ou de sa distribution ou de son utilisation dans des essais cliniques, le système de contrôle de la qualité prend en compte, en plus des résultats d'analyses, des informations essentielles comme les conditions de production, les résultats des contrôles effectués pendant le processus, l'examen des documents de fabrication et la conformité du produit à ces spécifications, y compris l'emballage final fini.

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

Dans le cas d'un médicament expérimental, des échantillons suffisants de chaque lot de produits formulés en vrac et des principaux éléments de l'emballage utilisé pour chaque lot de produits finis sont conservés pendant au moins deux années après l'achèvement ou l'interruption officielle du dernier essai clinique dans lequel le lot a été utilisé si ce délai est plus long.

À moins qu'une période plus longue ne soit requise par la législation de l'État membre de fabrication, des échantillons des matières de base, autres que des solvants, des gaz et de l'eau, utilisées dans le processus de fabrication sont conservés pendant au moins deux années 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 conservés à la disposition des autorités compétentes.

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

#### Article 12

##### Contrat d'entreprise

1. Toute opération de fabrication, ou liée à la fabrication, qui est réalisée sous contrat, fait l'objet d'un contrat écrit.

2. Le contrat définit clairement les obligations de chaque partie et notamment les bonnes pratiques de fabrication à suivre par le contractant et la façon dont la personne qualifiée 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 y avoir été autorisé par le donneur d'ordre.

4. Le contractant respecte les principes et lignes directrices des bonnes pratiques de fabrication qui le concernent et se soumet aux inspections des autorités compétentes prévues à l'article 111 de la directive 2001/83/CE et à l'article 15 de la directive 2001/20/CE.

#### Article 13

##### Réclamations, rappel de produits et levée d'insu d'urgence

1. Dans le cas de médicaments, le fabricant met en œuvre un système d'enregistrement et de traitement des réclamations ainsi qu'un système efficace pour rappeler rapidement et à tout moment les médicaments présents dans le circuit de distribution. Toute réclamation concernant un défaut est enregistrée et étudiée par le fabricant. Le fabricant informe l'autorité compétente de tout défaut qui pourrait être à l'origine d'un rappel de médicament ou d'une restriction anormale de l'offre et, dans toute la mesure du possible, il indique les pays de destination.

Tout rappel est effectué conformément aux exigences visées à l'article 123 de la directive 2001/83/CE.

2. Dans le cas de médicaments expérimentaux, le fabricant, en collaboration avec le promoteur, met 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 expérimentaux qui sont déjà entrés dans le circuit de distribution. Le fabricant enregistre et examine toute réclamation concernant un défaut et informe l'autorité compétente de tout défaut qui pourrait être à l'origine d'un rappel de médicament ou d'une restriction anormale de l'offre.

Pour les médicaments expérimentaux, il relève tous les sites d'essais et, dans toute la mesure du possible, il indique les pays de destination.

Dans le cas d'un médicament expérimental pour lequel une autorisation de mise sur le marché a été délivrée, le fabricant du médicament expérimental, en collaboration avec le promoteur, informe le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de tout défaut qui pourrait avoir trait au médicament autorisé.

3. Le promoteur met en œuvre une procédure d'urgence d'identification rapide des produits mis en insu lorsque cela est nécessaire pour un rappel rapide visé au paragraphe 2. Le promoteur veille à ce que la procédure ne révèle l'identité du produit mis en insu qu'en cas de stricte nécessité.

#### Article 14

##### Auto-inspection

Le fabricant procède à des auto-inspections répétées dans le cadre du système d'assurance de la qualité en vue de contrôler la mise en œuvre et le respect des bonnes pratiques de fabrication et de proposer les mesures correctives nécessaires. Il est tenu un registre de ces inspections et de toute mesure corrective prise ultérieurement.

*Article 15***Étiquetage**

Dans le cas d'un médicament expérimental, l'étiquetage doit garantir la protection du sujet et la traçabilité, permettre l'identification du produit et de l'essai, et faciliter l'usage adéquat du médicament expérimental.

*Article 16***Abrogation de la directive 91/356/CEE**

La directive 91/356/CEE est abrogée.

Les références faites à la directive abrogée s'entendent comme faites à la présente directive.

*Article 17***Transposition**

1. Les États membres mettent en vigueur les dispositions législatives, réglementaires et administratives nécessaires pour se conformer à la présente directive au plus tard le 30 avril 2004. Ils communiquent immédiatement à la Commission le texte de ces dispositions et un tableau de correspondance entre ces dispositions et celles de la présente directive.

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.

*Article 18***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 19***Destinataires**

Les États membres sont destinataires de la présente directive.

Fait à Bruxelles, le 8 octobre 2003.

*Par la Commission*

Erkki LIIKANEN

*Membre de la Commission*

---