DIRECTIVE DE LA COMMISSION

du 13 juin 1991

établissant les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments à usage humain

(91/356/CEE)

LA COMMISSION DES COMMUNAUTÉS EUROPÉENNES,

vu le traité instituant la Communauté économique européenne,

vu la directive 75/319/CEE du Conseil, du 20 mai 1975, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques ⁽¹⁾, modifiée en dernier lieu par la directive 89/381/CEE ⁽²⁾, et notamment son article 19 *bis*;

considérant que tous les médicaments à usage humain fabriqués ou importés dans la Communauté, y compris les médicaments destinés à être exportés, doivent être fabriqués dans le respect des principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication;

considérant que, conformément aux législations nationales, les États membres peuvent exiger le respect de ces principes de bonnes pratiques de fabrication au cours de la fabrication des médicaments destinés à des essais cliniques;

considérant que les lignes directrices détaillées visées à l'article 19 *bis* de la directive 75/319/CEE ont été publiées par la Commission en consultation avec les services d'inspection pharmaceutique des États membres sous forme d'un *Guide de bonnes pratiques de fabrication des médicaments*;

considérant qu'il convient que tout titulaire d'une autorisation de fabrication assure une bonne gestion de la qualité de ses fabrications et que cela implique qu'il mette en œuvre un système d'assurance de la qualité pharmaceutique;

considérant que les agents des autorités compétentes doivent faire rapport sur le respect des bonnes pratiques de fabrication et que ces rapports doivent être communiqués sur demande motivée aux autorités compétentes d'un autre État membre;

considérant que les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication doivent porter principalement sur le personnel, les locaux et le matériel, les documents, la production, le contrôle de la qualité, les réclamations et les rappels, ainsi que sur l'auto-inspection;

considérant que les principes et lignes directrices prévus par la présente directive sont conformes à l'avis du comité

pour l'adaptation au progrès technique des directives visant à l'élimination des entraves techniques aux échanges dans le secteur des médicaments, institué par l'article 2 *ter* de la directive 75/318/CEE du Conseil, du 20 mai 1975, relative au rapprochement des législations des États membres concernant les normes et protocoles analytiques, toxico-pharmacologiques et cliniques en matière d'essais de médicaments ⁽³⁾, modifiée en dernier lieu par la directive 89/341/CEE ⁽⁴⁾,

A ARRÊTÉ LA PRÉSENTE DIRECTIVE :

CHAPITRE PREMIER

DISPOSITIONS GÉNÉRALES

Article premier

La présente directive établit les principes et lignes directrices des bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage humain pour la fabrication desquels l'autorisation visée à l'article 16 de la directive 75/319/CEE est requise.

*Article 2*Aux fins de la présente directive, la définition du médicament fixée à l'article 1^{er} point 2 de la directive 65/65/CEE du Conseil ⁽⁵⁾ est applicable.

En outre on entend par :

- « fabricant » : tout titulaire de l'autorisation visée à l'article 16 de la directive 75/319/CEE,
- « personne qualifiée » : la personne visée à l'article 21 de la directive 75/319/CEE,
- « assurance de la qualité pharmaceutique » : l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les médicaments aient la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés,
- « bonnes pratiques de fabrication » : l'élément de l'assurance de la qualité qui garantit que les médicaments sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente et selon les normes de qualité adaptées à leur emploi.

⁽¹⁾ JO n° L 147 du 9. 6. 1975, p. 13.⁽²⁾ JO n° L 181 du 28. 6. 1989, p. 44.⁽³⁾ JO n° L 147 du 9. 6. 1975, p. 1.⁽⁴⁾ JO n° L 142 du 25. 5. 1989, p. 11.⁽⁵⁾ JO n° 22 du 9. 2. 1965, p. 369/65.

Article 3

Les États membres s'assurent, par des inspections répétées telles que visées à l'article 26 de la directive 75/319/CEE, que les fabricants respectent les principes et lignes directrices des bonnes pratiques de fabrication établis par la présente directive.

Pour l'interprétation de ces principes et lignes directrices, les fabricants et les agents des autorités compétentes se réfèrent aux lignes directrices détaillées visées à l'article 19 bis de la directive 75/319/CEE. Ces lignes directrices détaillées sont publiées par la Commission dans le *Guide de bonnes pratiques de fabrication des médicaments* et ses annexes (Office des publications officielles des Communautés européennes, *Réglementation des médicaments dans la Communauté européenne*, volume IV).

Article 4

Les fabricants veillent à ce que toutes les opérations de fabrication des médicaments soient menées dans le respect des bonnes pratiques de fabrication et en conformité avec leur autorisation de fabrication.

Lorsque des médicaments sont importés de pays tiers, les importateurs s'assurent qu'ils ont été fabriqués par des fabricants dûment autorisés et soumis à des normes de bonnes pratiques de fabrication au moins équivalentes à celles que prévoit la Communauté.

Article 5

Les fabricants veillent à ce que toutes les opérations de fabrication des médicaments faisant l'objet d'une autorisation de mise sur le marché soient menées dans le respect des données du dossier d'autorisation tel qu'il a été accepté par les autorités compétentes.

Les fabricants sont tenus de réévaluer régulièrement leurs méthodes de fabrication en fonction des progrès scientifiques et techniques ; lorsqu'une modification du dossier d'autorisation de mise sur le marché s'avère nécessaire, le projet de modification est soumis aux autorités compétentes.

CHAPITRE II

PRINCIPES ET LIGNES DIRECTRICES DE BONNES PRATIQUES DE FABRICATION

*Article 6***Gestion de la qualité**

Tout fabricant doit instaurer et mettre en application un système efficace d'assurance de la qualité pharmaceutique, impliquant une participation active des responsables et du personnel des divers services.

*Article 7***Personnel**

1. Tout fabricant doit disposer sur chaque site de fabrication d'un personnel en nombre suffisant et possédant les compétences et les qualifications requises pour satisfaire à l'objectif d'assurance de la qualité pharmaceutique.

2. Les obligations des membres du personnel occupant des postes d'encadrement, y compris de la ou des personne(s) qualifiée(s), responsables de la mise en œuvre des bonnes pratiques de fabrication doivent être détaillées dans des fiches de fonction. Les relations hiérarchiques de ces personnes doivent être décrites dans un organigramme. L'organigramme et les fiches de fonction doivent avoir été approuvées selon les procédures internes du fabricant.

3. Le personnel visé au paragraphe 2 doit être investi de l'autorité nécessaire pour exercer correctement ses responsabilités.

4. Le personnel doit recevoir, initialement puis de façon répétée, une formation comprenant les aspects théoriques et pratiques du concept d'assurance de la qualité et de bonnes pratiques de fabrication.

5. Des programmes d'hygiène adaptés aux activités doivent être établis et observés. Ils comportent des procédures relatives à la santé, à l'hygiène et à l'habillement du personnel.

*Article 8***Locaux et matériel**

1. Les locaux et le matériel doivent être situés, conçus, construits, adaptés et entretenus de façon à convenir aux opérations à effectuer.

2. Leur agencement, leur conception et leur utilisation doivent tendre à minimiser le risque d'erreur et à permettre un nettoyage et un entretien efficaces en vue d'éviter les contaminations, dont les contaminations croisées et, de façon générale, toute atteinte à la qualité des produits.

3. Les locaux et le matériel destinés à des opérations essentielles pour la qualité des produits doivent avoir fait l'objet d'une qualification correcte.

*Article 9***Documentation**

1. Tout fabricant doit disposer d'un système de documentation comportant les spécifications, les formules de fabrication, les instructions de fabrication et de conditionnement, les procédures et les relevés, comptes rendus et enregistrements couvrant les différentes opérations de fabrication qu'il effectue. Les documents doivent être clairs, exempts d'erreurs et tenus à jour. Le fabricant doit

disposer de documents préétablis relatifs aux opérations et aux conditions générales de fabrication et de documents particuliers à la fabrication de chaque lot. Cet ensemble de documents doit permettre de retracer l'historique de chaque lot fabriqué. Les documents relatifs à un lot doivent être 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 22 point 2 de la directive 75/319/CEE.

2. Lorsque l'usage de documents écrits est remplacé par des systèmes de traitement électronique, photographique ou autre, le fabricant doit avoir validé le système adopté en prouvant que les données pourront être correctement conservées pendant la période envisagée. Les données conservées de cette façon doivent pouvoir être facilement restituées de façon lisible. Les données conservées par des systèmes informatiques doivent être protégées contre toute perte ou altération de données, par exemple par duplication ou transfert sur un autre support.

Article 10

Production

Les différentes étapes de production doivent être effectuées selon les instructions et procédures préétablies et dans le respect des bonnes pratiques de fabrication. Des moyens suffisants et adaptés doivent être disponibles pour effectuer les contrôles en cours de fabrication.

Des mesures à caractère technique ou organisationnel doivent être prises pour éviter les contaminations croisées et les substitutions.

Toute fabrication nouvelle ou modification importante d'un procédé de fabrication doit avoir été validée. Les phases critiques des procédés de fabrication doivent être périodiquement revalidées.

Article 11

Contrôle de la qualité

1. Tout fabricant doit disposer d'un département de contrôle de la qualité. Ce département doit être placé sous l'autorité d'une personne possédant les qualifications requises et indépendante des autres départements.

2. Ce département doit disposer d'un ou de plusieurs laboratoires de contrôle possédant des moyens suffisants en personnel et en matériel pour effectuer les contrôles et essais nécessaires sur les matières premières et articles de conditionnement et les contrôles des produits intermédiaires et finis. Le recours à des laboratoires extérieurs est

autorisé conformément à l'article 12 de la présente directive et après que l'autorisation visée à l'article 5 point b) de la directive 75/319/CEE ait été accordée.

3. Lors de l'évaluation des produits finis en vue de leur libération pour la vente ou la distribution, le département de contrôle de la qualité doit prendre en compte, outre les résultats analytiques, les autres éléments indispensables comme les conditions de production, les résultats des contrôles en cours de fabrication, l'examen des documents de fabrication et la conformité des produits avec les spécifications (y compris le conditionnement final).

4. Des échantillons de chaque lot de produit fini doivent être conservés au moins un an après la date de péremption du produit fini. Sauf lorsque l'État membre où s'effectue la fabrication exige une durée de conservation plus longue, les échantillons des matières premières (à l'exception des solvants, des gaz et de l'eau) doivent être conservés au moins deux ans après la libération du produit fini correspondant. Cette période peut être raccourcie si leur stabilité, mentionnée dans la spécification correspondante, est inférieure. Tous ces échantillons doivent être tenus à la disposition des autorités compétentes.

Pour certains médicaments fabriqués à l'unité ou en très petite série, ou dont la conservation poserait des problèmes particuliers, d'autres conditions de prélèvement et de conservation d'échantillons peuvent être définies en accord avec l'autorité compétente.

Article 12

Contrat d'entreprise

1. Toute opération de fabrication, ou liée à la fabrication, qui est réalisée sous contrat, doit faire l'objet d'un contrat écrit entre le donneur d'ordre et l'entrepreneur.

2. Le contrat doit préciser clairement les obligations de chaque partie et notamment le respect des principes et lignes directrices des bonnes pratiques de fabrication par l'entrepreneur et la façon selon laquelle la ou les personnes qualifiées appelées à libérer chaque lot exerceront leur pleine responsabilité.

3. Un entrepreneur ne doit pas lui-même sous-traiter tout ou partie du travail confié par contrat par le donneur d'ordre sans y avoir été autorisé par écrit par celui-ci.

4. L'entrepreneur doit respecter les principes et lignes directrices des bonnes pratiques de fabrication qui le concernent et se soumettre aux inspections des autorités compétentes telles qu'elles sont prévues à l'article 26 de la directive 75/319/CEE.

*Article 13***Réclamations et rappels de médicaments**

Tout fabricant doit mettre en œuvre un système d'enregistrement et de traitement des réclamations ainsi qu'un système de rappel rapide et permanent des médicaments présents dans le circuit de distribution. Toute réclamation concernant un défaut de fabrication doit être enregistrée et étudiée par le fabricant. Celui-ci doit informer l'autorité compétente de son État membre de tout défaut de fabrication qui pourrait être à l'origine d'un rappel de médicaments ou de l'instauration de mesures de limitation de leur distribution. Dans toute la mesure du possible, il indique les pays de destination. Tout rappel doit être effectué dans le respect des obligations prévues à l'article 33 de la directive 75/319/CEE.

*Article 14***Auto-inspection**

L'auto-inspection fait partie du système d'assurance de la qualité et doit être réalisée de façon répétée en vue de contrôler la mise en œuvre et le respect des bonnes pratiques de fabrication et de proposer les mesures correctives nécessaires. L'auto-inspection et toute mesure corrective subséquente doivent faire l'objet de comptes rendus.

CHAPITRE III

Dispositions finales*Article 15*

Les États membres mettent en vigueur les dispositions législatives, réglementaires et administratives nécessaires pour se conformer à la présente directive au plus tard le 1^{er} janvier 1992. Ils en informent immédiatement la Commission.

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.

Article 16

Les États membres sont destinataires de la présente directive.

Fait à Bruxelles, le 13 juin 1991.

Par la Commission

Martin BANGEMANN

Vice-président