

**RÈGLEMENT DÉLÉGUÉ (UE) 2017/1569 DE LA COMMISSION****du 23 mai 2017****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****(Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)**

LA COMMISSION EUROPÉENNE,

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

vu le 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 <sup>(1)</sup>, et notamment son article 63, paragraphe 1,

considérant ce qui suit:

- (1) Les bonnes pratiques de fabrication des médicaments expérimentaux à usage humain visent à assurer l'uniformité entre les lots d'un même médicament expérimental utilisé dans un même essai clinique ou dans des essais cliniques différents, et à faire en sorte que les changements apportés pendant la mise au point du médicament expérimental soient adéquatement documentés et justifiés. La fabrication des médicaments expérimentaux pose davantage de problèmes que celle des médicaments autorisés en raison de l'absence de procédures établies, de la variété des plans de travail des essais cliniques, de la conception des emballages, de la nécessité, souvent, de recourir à la randomisation et à des procédures d'insu (camouflage de l'identité des médicaments expérimentaux aux fins des essais cliniques). La toxicité, l'activité et le pouvoir sensibilisant des médicaments expérimentaux à usage humain n'étant pas toujours parfaitement connus au moment de l'essai, il importe plus encore que dans le cas des médicaments autorisés de réduire au minimum tous les risques de contamination croisée. Vu la complexité du procédé de fabrication, il faut disposer d'un système de qualité pharmaceutique hautement efficace.
- (2) Les bonnes pratiques de fabrication des médicaments autorisés destinés à être commercialisés et des médicaments expérimentaux reposent sur les mêmes principes. Ces deux types de médicaments sont souvent fabriqués sur les mêmes sites. Dès lors, il convient de calquer autant que faire se peut les principes et lignes directrices des bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments expérimentaux à usage humain sur ceux énoncés pour les médicaments à usage humain.
- (3) Conformément à l'article 61, paragraphe 5, du règlement (UE) n° 536/2014, certaines opérations ne nécessitent pas l'autorisation visée au paragraphe 1 dudit article. Conformément à l'article 63, paragraphe 2, du même règlement, les bonnes pratiques de fabrication des médicaments expérimentaux ne concernent pas ces opérations.
- (4) Pour que le fabricant soit en mesure de suivre les bonnes pratiques de fabrication des médicaments expérimentaux, une coopération est nécessaire entre le fabricant et le promoteur. Il en va d'ailleurs de l'intérêt du promoteur, pour qu'il puisse répondre lui aussi aux exigences du règlement (UE) n° 536/2014. Si le fabricant et le promoteur sont des entités juridiques différentes, ils devraient convenir de leurs obligations réciproques dans un accord technique. Cet accord devrait prévoir un échange des rapports d'inspection et des informations ayant trait à la qualité.
- (5) Les médicaments expérimentaux importés dans l'Union devraient être fabriqués dans le respect de normes de qualité au moins équivalentes à celles prévues dans l'Union. Par conséquent, il ne convient d'autoriser l'importation dans l'Union de tels médicaments produits dans un pays tiers que lorsque la législation dudit pays autorise leur fabricant à les produire.
- (6) Tous les fabricants devraient exploiter un système efficace d'assurance de la qualité de leurs opérations de fabrication ou d'importation, ce qui exige l'application d'un système d'assurance de la qualité pharmaceutique.

<sup>(1)</sup> JO L 158 du 27.5.2014, p. 1.

Un tel système repose essentiellement sur une bonne documentation. Le dispositif de documentation des fabricants doit permettre de suivre l'historique de chaque lot fabriqué et des modifications apportées pendant la mise au point du médicament expérimental.

- (7) Les principes et lignes directrices des bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments expérimentaux devraient être définis pour ce qui concerne la gestion de la qualité, le personnel, les locaux, les équipements, la documentation, la production, le contrôle de la qualité, les opérations externalisées, les réclamations, les rappels de médicaments et les auto-inspections.
- (8) Il y a lieu d'exiger un dossier de spécification qui réunit tous les documents de référence essentiels au contrôle du respect des bonnes pratiques de fabrication des médicaments expérimentaux et de l'autorisation d'essai clinique lors de la fabrication des médicaments expérimentaux.
- (9) Du fait des caractéristiques spécifiques des médicaments de thérapie innovante expérimentaux, il convient d'adapter les bonnes pratiques de fabrication à ces médicaments sur la base d'une analyse de risques. L'article 5 du règlement (CE) n° 1394/2007 du Parlement européen et du Conseil <sup>(1)</sup> prévoit déjà cette adaptation pour les médicaments de thérapie innovante commercialisés dans l'Union. Les lignes directrices de la Commission mentionnées à l'article 5 dudit règlement devraient aussi définir les impératifs des bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments de thérapie innovante expérimentaux.
- (10) Pour garantir le respect des principes et lignes directrices des bonnes pratiques de fabrication des médicaments expérimentaux, il convient de fixer les modalités des inspections par les autorités compétentes des États membres. Ceux-ci ne devraient pas être tenus d'inspecter régulièrement les fabricants de médicaments expérimentaux établis dans des pays tiers. La nécessité de ces inspections devrait reposer sur une analyse de risques, mais les fabricants des pays tiers devraient être inspectés dès qu'il y a motif de suspecter que les médicaments expérimentaux ne sont pas fabriqués dans le respect de normes de qualité au moins équivalentes à celles applicables dans l'Union.
- (11) Les inspecteurs devraient tenir compte des lignes directrices de la Commission sur les bonnes pratiques de fabrication des médicaments expérimentaux à usage humain. Pour parvenir à une reconnaissance mutuelle des résultats des inspections dans l'Union et la préserver, et pour faciliter la coopération des États membres, il convient d'élaborer, sous la forme de procédures, des normes conjointement reconnues de conduite des inspections portant sur les bonnes pratiques de fabrication des médicaments expérimentaux. Il y a lieu d'entretenir et de mettre à jour régulièrement, en fonction du progrès technique et scientifique, les lignes directrices de la Commission et lesdites procédures.
- (12) En cours d'inspection, les inspecteurs devraient contrôler que le site inspecté respecte à la fois les bonnes pratiques de fabrication des médicaments expérimentaux et des médicaments autorisés destinés à être commercialisés. Dès lors, et pour assurer l'efficacité de leur contrôle, il convient de calquer autant que faire se peut les procédures et les prérogatives associées aux inspections de contrôle du respect des bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments expérimentaux à usage humain sur celles définies pour les médicaments à usage humain.
- (13) Il convient d'accorder des prérogatives appropriées aux inspecteurs pour assurer l'efficacité de leur travail.
- (14) Les États membres devraient pouvoir prendre des mesures en cas de non-respect des bonnes pratiques de fabrication des médicaments expérimentaux à usage humain.
- (15) Il y a lieu d'exiger des autorités compétentes qu'elles mettent en place des systèmes de qualité en vue de garantir le respect des procédures d'inspection et leur suivi permanent. Un système de qualité efficace devrait intégrer une structure organisationnelle, établir des procédures et procédés clairs, y compris des procédures opératoires normalisées applicables aux inspecteurs lors de l'exécution de leurs fonctions, définir explicitement les obligations, responsabilités et besoins en matière de formation continue des inspecteurs et prévoir des ressources et mécanismes adéquats visant à lutter contre le non-respect des dispositions.
- (16) Le présent règlement devrait être applicable à la même date que la directive (UE) 2017/1572 de la Commission <sup>(2)</sup>,

<sup>(1)</sup> 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).

<sup>(2)</sup> Directive (UE) 2017/1572 de la Commission du 15 septembre 2017 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 (voir page 44 du présent Journal officiel).

A ADOPTÉ LE PRÉSENT RÈGLEMENT:

## CHAPITRE I

### DISPOSITIONS GÉNÉRALES

#### Article premier

##### Objet

Le présent règlement précise les principes et lignes directrices des bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments expérimentaux à usage humain dont la fabrication ou l'importation requiert une autorisation en vertu de l'article 61, paragraphe 1, du règlement (UE) n° 536/2014 et fixe les modalités d'inspection des fabricants pour ce qui concerne le respect des bonnes pratiques de fabrication conformément à l'article 63, paragraphe 4, dudit règlement.

#### Article 2

##### Définitions

Aux fins du présent règlement, on entend par:

- 1) «fabricant»: toute personne se livrant à des activités pour lesquelles l'autorisation visée à l'article 61, paragraphe 1, du règlement (UE) n° 536/2014 est exigée;
- 2) «fabricant d'un pays tiers»: toute personne établie dans un pays tiers et se livrant à des opérations de fabrication dans ledit pays;
- 3) «dossier de spécification»: un dossier de référence contenant (ou renvoyant à des fichiers qui contiennent) toute l'information nécessaire à la rédaction d'instructions détaillées relatives à la fabrication, à l'emballage, au contrôle de la qualité, aux essais et à la libération des lots de médicaments expérimentaux ainsi qu'à la certification des lots;
- 4) «validation»: l'action d'attester au regard des principes des bonnes pratiques de fabrication qu'une procédure, un procédé, un équipement, du matériel, une activité ou un système contribue positivement à atteindre les résultats escomptés.

## CHAPITRE II

### BONNES PRATIQUES DE FABRICATION

#### Article 3

##### Conformité avec les bonnes pratiques de fabrication

1. Le fabricant veille à ce que les opérations de fabrication soient réalisées conformément aux bonnes pratiques de fabrication des médicaments expérimentaux spécifiés dans le présent règlement et soumis à l'autorisation visée à l'article 61, paragraphe 1, du règlement (UE) n° 536/2014.
2. Lors de l'importation de médicaments expérimentaux, le titulaire de l'autorisation visée à l'article 61, paragraphe 1, du règlement (UE) n° 536/2014 veille à ce que les médicaments aient été fabriqués selon des normes de qualité au moins équivalentes à celles prévues par le présent règlement et le règlement (UE) n° 536/2014, et que le fabricant du pays tiers est autorisé à y produire ces médicaments expérimentaux en vertu de la législation dudit pays.

#### Article 4

##### Conformité avec l'autorisation d'essai clinique

1. Le fabricant veille à ce que toutes les opérations de fabrication des médicaments expérimentaux soient effectuées conformément à la documentation et aux informations fournies par le promoteur en application de l'article 25 du règlement (UE) n° 536/2014 ainsi qu'à leur autorisation en application de la procédure prévue au chapitre II ou, si la documentation et les informations ont ensuite été modifiées, au chapitre III dudit règlement.
2. Le fabricant révisé régulièrement ses méthodes de fabrication à la lumière du progrès scientifique et technique et de l'expérience acquise par le promoteur lors de la mise au point du médicament expérimental.

Le fabricant informe le promoteur quand il révisé les méthodes de fabrication.

Lorsqu'une révision entraîne le besoin de modifier l'autorisation d'essai clinique, la demande de modification est soumise conformément à l'article 16 du règlement (UE) n° 536/2014 si la modification de l'essai clinique est substantielle, ou la modification est effectuée conformément à l'article 81, paragraphe 9, dudit règlement si la modification n'est pas substantielle.

*Article 5***Système de qualité pharmaceutique**

1. Le fabricant met en place, applique et entretient un dispositif efficace garantissant que les médicaments expérimentaux sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés. Le dispositif comprend l'instauration de bonnes pratiques de fabrication et d'un contrôle de la qualité.
2. La direction et le personnel des différents services participent à la mise en place du système de qualité pharmaceutique.

*Article 6***Personnel**

1. Le fabricant dispose, sur chaque site de fabrication, d'un personnel en nombre suffisant et possédant des compétences et des qualifications garantissant que les médicaments expérimentaux sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés.
2. Les obligations des membres du personnel occupant des postes d'encadrement, y compris les personnes qualifiées, qui sont chargés de l'instauration et de l'application des bonnes pratiques de fabrication, sont définies dans leurs descriptions des tâches. Les relations hiérarchiques de ces personnes sont définies dans un organigramme. L'organigramme 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 couvrant en particulier les aspects suivants:
  - a) les aspects théoriques et pratiques du concept d'assurance de la qualité;
  - b) les bonnes pratiques de fabrication.Le fabricant vérifie l'efficacité de la formation.
5. Le fabricant établit des programmes d'hygiène comportant des procédures relatives à la santé, à l'hygiène et à l'habillement du personnel. Les programmes sont adaptés aux opérations de fabrication à exécuter. Le fabricant veille à la bonne observation de ces programmes.

*Article 7***Locaux et équipements**

1. Le fabricant veille à ce que les locaux et les équipements de fabrication soient implantés, conçus, construits, adaptés et entretenus en fonction des opérations auxquelles ils sont destinés.
2. Le fabricant veille à ce 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 ou tout autre effet nocif à la qualité des médicaments expérimentaux.
3. Le fabricant veille à ce que les locaux et les équipements destinés à être utilisés pour des opérations de fabrication qui sont décisives pour la qualité des médicaments expérimentaux soient soumis à une qualification et à une validation appropriées.

*Article 8***Documentation**

1. Le fabricant établit et entretient un système de documentation pour consigner les informations suivantes, en fonction des activités entreprises:
  - a) les spécifications;
  - b) les formules de fabrication;
  - c) les consignes de traitement et d'emballage;

- d) les procédures et protocoles, dont les procédures relatives aux opérations et aux conditions générales de fabrication;
- e) les registres ayant trait notamment aux différentes opérations de fabrication effectuées et aux lots;
- f) les accords techniques;
- g) les certificats d'analyse.

Les documents attachés à un médicament expérimental sont censés concorder avec le dossier de spécification correspondant.

2. Le système de documentation assure la qualité et l'intégrité des données. Les documents sont clairs, exempts d'erreurs et tenus à jour.
3. Le fabricant conserve le dossier de spécification et la documentation liée au lot pendant au moins cinq ans après la fin ou l'interruption du dernier essai clinique dans lequel le lot a été utilisé.
4. Lorsque la documentation est conservée par des systèmes de traitement électroniques, photographiques ou autres, le fabricant doit d'abord valider les systèmes pour garantir que les données seront correctement conservées pendant la période spécifiée au paragraphe 3. Les données conservées de cette façon doivent pouvoir être facilement restituées de façon lisible.
5. Les données mémorisées sur support électronique sont protégées des risques d'accès non autorisé, de perte et d'endommagement par des techniques de copie, de sauvegarde ou de transfert sur un autre système de mémorisation. Des pistes de vérification sont tenues à jour, enregistrant toutes les modifications et suppressions des données.
6. La documentation est communiquée aux autorités compétentes sur demande.

#### *Article 9*

### **Production**

1. Le fabricant réalise les opérations de production conformément à des instructions et procédures préétablies.

Le fabricant veille à ce que des moyens suffisants et adaptés soient disponibles pour effectuer les contrôles en cours de fabrication et à ce que tous les écarts dans le procédé et tous les défauts dans le produit soient documentés et fassent l'objet d'investigations approfondies.

2. Le fabricant prend les mesures techniques et organisationnelles appropriées pour éviter les contaminations croisées et les mélanges accidentels de substances. Un soin particulier est apporté à la manipulation des médicaments expérimentaux durant et après toute opération de la procédure d'insu.
3. 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.

Le fabricant définit les étapes du procédé assurant la sécurité des participants, comme la stérilisation, ainsi que la fiabilité et la robustesse des données obtenues lors de l'essai clinique. Ces étapes critiques du procédé sont validées et fréquemment revalidées.

Toutes les étapes de la conception et de la mise au point du procédé de fabrication sont intégralement documentées.

#### *Article 10*

### **Contrôle de la qualité**

1. Le fabricant établit et entretient un système de contrôle de la qualité sous l'autorité d'une personne possédant les qualifications requises et indépendante de la production.

Cette personne a accès à un ou à plusieurs laboratoires de contrôle de la qualité possédant les effectifs et les équipements nécessaires pour procéder à l'examen et aux essais des matières de base, des matériaux d'emballage ainsi qu'aux essais des produits intermédiaires et des médicaments expérimentaux finis.

2. Le fabricant veille à ce que les laboratoires de contrôle de la qualité tiennent compte des informations fournies dans le dossier de demande visé à l'article 25, paragraphe 1, du règlement (UE) n° 536/2014, tel qu'il a été approuvé par les États membres.
3. En cas d'importation de médicaments expérimentaux de pays tiers, le contrôle analytique dans l'Union n'est pas obligatoire.

4. Quand il effectue le contrôle final du médicament expérimental fini avant de le libérer, le fabricant tient compte:
- des résultats d'analyses;
  - des conditions de production;
  - des résultats des contrôles effectués au cours de la fabrication;
  - de l'examen des documents de fabrication;
  - de la conformité du médicament avec ses spécifications;
  - de la conformité du médicament avec l'autorisation d'essai clinique;
  - de l'examen du conditionnement final.

#### Article 11

### Conservation d'échantillons pour le contrôle de la qualité

1. Le fabricant conserve un nombre suffisant d'échantillons de chaque lot de produits formulés en vrac, de chaque lot de produits finis et des éléments principaux de l'emballage employé pour chaque lot de produits finis pendant au moins deux ans après la fin ou l'interruption du dernier essai clinique dans lequel le lot a été utilisé.

Le fabricant conserve des échantillons des matières de base, autres que les solvants, les gaz et l'eau, utilisées dans le procédé de fabrication pendant au moins deux ans après la libération du produit. Cette période peut toutefois être raccourcie si la période de stabilité de la matière de base, indiquée dans la spécification correspondante, est plus courte.

Dans tous les cas, le fabricant garde ces échantillons à la disposition des autorités compétentes.

2. À la demande du fabricant, l'autorité compétente peut accorder une dérogation au paragraphe 1 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

### Responsabilités de la personne qualifiée

1. La personne qualifiée visée à l'article 61, paragraphe 2, point b), du règlement (UE) n° 536/2014 endosse les responsabilités suivantes:

- dans le cas de médicaments expérimentaux fabriqués dans l'État membre concerné, elle vérifie que chaque lot de médicaments a été fabriqué et contrôlé conformément aux exigences des bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments expérimentaux établies dans le présent règlement et aux informations fournies conformément à l'article 25 du règlement (UE) n° 536/2014, en tenant compte des lignes directrices visées à l'article 63, paragraphe 1, dudit règlement;
- dans le cas de médicaments expérimentaux fabriqués dans un pays tiers, elle vérifie que chaque lot de médicaments a été fabriqué et contrôlé selon des normes de qualité au moins équivalentes à celles établies dans le présent règlement et aux informations fournies conformément à l'article 25 du règlement (UE) n° 536/2014, en tenant compte des lignes directrices visées à l'article 63, paragraphe 1, dudit règlement.

La personne qualifiée atteste dans un registre ou un document équivalent prévu à cette fin que chaque lot de médicaments répond aux exigences du premier alinéa.

2. Le registre ou le document équivalent est tenu à jour au fur et à mesure des opérations effectuées et gardé à la disposition des autorités compétentes pendant au moins cinq ans après la fin ou l'interruption formelle du dernier essai clinique dans lequel le lot de médicaments a été utilisé.

#### Article 13

### Opérations externalisées

1. Si une opération de fabrication, ou liée à la fabrication, est externalisée, cette externalisation fait l'objet d'un contrat écrit.

2. Le contrat définit clairement les obligations de chaque partie. Il introduit l'obligation pour la partie à laquelle est confiée l'exécution des opérations de suivre les bonnes pratiques de fabrication et définit la façon dont la personne qualifiée responsable de la certification de chaque lot doit exercer ses responsabilités.
3. La partie à laquelle est confiée l'exécution des opérations ne sous-traite pas elle-même les opérations qui lui sont confiées par contrat sans le consentement écrit du donneur d'ordre.
4. La partie à laquelle est confiée l'exécution des opérations respecte les principes et lignes directrices des bonnes pratiques de fabrication applicables aux opérations concernées et se soumet aux inspections des autorités compétentes prévues à l'article 63, paragraphe 4, du règlement (UE) n° 536/2014.

#### Article 14

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

1. Le fabricant, en collaboration avec le promoteur, adopte 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 le promoteur et les autorités compétentes des États membres concernés de tout défaut qui pourrait justifier un rappel de médicament ou une restriction anormale de l'offre.

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

Dans le cas d'un médicament expérimental autorisé, le fabricant, en collaboration avec le promoteur, informe le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de tout défaut qui pourrait avoir trait audit médicament.

2. Si le protocole de l'essai clinique requiert une procédure d'insu pour les médicaments expérimentaux, le fabricant, en collaboration avec le promoteur, lance une procédure d'identification rapide des produits mis en insu quand cela s'avère nécessaire pour le rappel rapide évoqué au paragraphe 1. Le fabricant veille à ce que la procédure ne révèle l'identité du produit mis en insu qu'en cas de stricte nécessité.

#### Article 15

### **Auto-inspection par le fabricant**

Le fabricant procède à des auto-inspections régulières dans le cadre du système de qualité pharmaceutique en vue de contrôler l'application et le respect des bonnes pratiques de fabrication. Il prend les mesures correctives et préventives nécessaires.

Le fabricant tient registre de ces inspections et de toute mesure corrective ou préventive prise en conséquence.

#### Article 16

### **Médicaments expérimentaux de thérapie innovante**

Les principes des bonnes pratiques de fabrication sont adaptés aux caractéristiques spécifiques des médicaments de thérapie innovante utilisés comme médicaments expérimentaux. Les médicaments expérimentaux qui sont aussi des médicaments de thérapie innovante sont fabriqués conformément aux lignes directrices visées à l'article 5 du règlement (CE) n° 1394/2007.

#### CHAPITRE III

#### INSPECTIONS

#### Article 17

### **Contrôle par inspection**

1. Par des inspections régulières, comme le prévoit l'article 63, paragraphe 4, du règlement (UE) n° 536/2014, les États membres veillent à ce que les titulaires de l'autorisation visée à l'article 61, paragraphe 1, dudit règlement se conforment aux principes des bonnes pratiques de fabrication établis dans le présent règlement et tiennent compte des lignes directrices visées à l'article 63, paragraphe 1, second alinéa, du règlement (UE) n° 536/2014.

2. Sous réserve des accords qui ont pu être passés entre l'Union et des pays tiers, les autorités compétentes peuvent exiger d'un fabricant établi dans un pays tiers qu'il se soumette à une inspection telle que prévue à l'article 63, paragraphe 4, du règlement (UE) n° 536/2014 et au présent règlement. Le présent règlement s'applique mutatis mutandis à ces inspections dans les pays tiers.

3. Les États membres mènent des inspections chez les fabricants de pays tiers pour assurer que les médicaments expérimentaux importés dans l'Union sont fabriqués dans le respect de normes de qualité au moins équivalentes à celles de l'Union.

Les États membres ne sont pas tenus d'inspecter régulièrement les fabricants de médicaments expérimentaux établis dans des pays tiers. La nécessité de ces inspections repose sur une analyse de risques, mais elle est du moins établie dès que les États membres ont motif de suspecter que les normes de qualité régissant la fabrication des médicaments expérimentaux importés dans l'Union n'atteignent pas le niveau de celles établies dans le présent règlement et dans les lignes directrices visées à l'article 63, paragraphe 1, second alinéa, du règlement (UE) n° 536/2014.

4. Si nécessaire, les inspections peuvent être menées sans préavis.

5. À la suite de l'inspection, l'inspecteur rédige un rapport d'inspection. Avant l'adoption du rapport par l'autorité compétente, il y a lieu de donner au fabricant la possibilité de présenter des observations sur les constatations du rapport.

6. Si les constatations du rapport final montrent que le fabricant se conforme aux bonnes pratiques de fabrication des médicaments expérimentaux, l'autorité compétente délivre au fabricant, dans un délai de 90 jours après l'inspection, un certificat de bonnes pratiques de fabrication.

7. L'autorité compétente consigne le certificat de bonnes pratiques de fabrication qu'elle délivre dans la base de données de l'Union visée à l'article 111, paragraphe 6, de la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil <sup>(1)</sup>.

8. Lorsque l'inspection montre que le fabricant ne se conforme pas aux bonnes pratiques de fabrication des médicaments expérimentaux, l'autorité compétente consigne cette information dans la base de données de l'Union visée à l'article 111, paragraphe 6, de la directive 2001/83/CE.

9. L'autorité compétente envoie par voie électronique le rapport d'inspection visé au paragraphe 5, sur réception d'une demande motivée, aux autorités compétentes des autres États membres ou à l'Agence européenne des médicaments (ci-après l'«Agence»).

10. L'autorité compétente consigne les informations relatives à l'autorisation visée à l'article 61, paragraphe 1, du règlement (UE) n° 536/2014 dans la base de données de l'Union visée à l'article 111, paragraphe 6, de la directive 2001/83/CE.

#### Article 18

### Coopération et coordination des inspections

Les autorités compétentes collaborent entre elles, et avec l'Agence, au sujet des inspections. Elles échangent des informations avec l'Agence sur les inspections prévues et réalisées.

#### Article 19

### Reconnaissance des conclusions des inspections

1. Les conclusions délivrées dans le rapport d'inspection visé à l'article 17, paragraphe 5, sont valables dans toute l'Union.

Quand, dans des cas exceptionnels et pour des raisons liées à la santé publique, une autorité compétente n'est pas en mesure de souscrire aux conclusions d'une inspection visée à l'article 63, paragraphe 4, du règlement (UE) n° 536/2014, elle en informe immédiatement la Commission et l'Agence. L'Agence informe les autres autorités compétentes concernées.

2. Quand la Commission est informée en application du paragraphe 1, second alinéa, elle peut, après avoir consulté l'autorité compétente qui n'a pas été en mesure de souscrire au rapport, demander à l'inspecteur ayant mené l'inspection d'en effectuer une nouvelle. Cet inspecteur peut être accompagné par deux inspecteurs relevant d'autorités compétentes qui ne sont pas concernées par le différend.

<sup>(1)</sup> Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (JO L 311 du 28.11.2001, p. 67).



*Article 20***Prérogatives des inspecteurs**

1. Les autorités compétentes fournissent aux inspecteurs des moyens d'identification appropriés.
2. Les inspecteurs disposent des prérogatives suivantes:
  - a) entrer à des fins d'inspection dans les locaux du fabricant et dans les laboratoires de contrôle de la qualité ayant procédé pour le fabricant aux vérifications requises à l'article 10;
  - b) prélever des échantillons, notamment en vue d'analyses indépendantes par un laboratoire officiel de contrôle des médicaments ou par un laboratoire désigné à cet effet par un État membre; et
  - c) examiner tous les documents se rapportant à l'objet de l'inspection, faire des copies des registres ou des documents imprimés, imprimer des documents électroniques et prendre des photos des locaux et des équipements du fabricant.

*Article 21***Compétences et obligations des inspecteurs**

1. L'autorité compétente veille à ce que les inspecteurs disposent des qualifications, de l'expérience et des connaissances adéquates, et notamment des compétences suivantes:
  - a) expérience et connaissance du déroulement des inspections;
  - b) aptitude à rendre des jugements professionnels sur la conformité avec les exigences des bonnes pratiques de fabrication;
  - c) capacité à appliquer les principes de gestion du risque qualité;
  - d) connaissance des technologies modernes présentant un intérêt pour les inspections;
  - e) connaissance des techniques modernes de fabrication des médicaments expérimentaux.
2. Les informations obtenues lors des inspections sont confidentielles.
3. L'autorité compétente veille à ce que les inspecteurs reçoivent les formations nécessaires pour entretenir ou améliorer leurs compétences. Les besoins en formation des inspecteurs sont évalués régulièrement par les personnes désignées à cet effet.
4. L'autorité compétente consigne les qualifications, la formation et l'expérience de chaque inspecteur. Elle tient ces informations à jour.

*Article 22***Système de qualité**

1. Les autorités compétentes mettent en place et utilisent un système de qualité correctement conçu pour leurs inspecteurs, et s'y conforment. Le système de qualité est mis à jour en fonction des besoins.
2. Chaque inspecteur est informé des procédures opératoires normalisées et de ses fonctions, responsabilités et exigences de formation continue. Ces procédures sont mises à jour.

*Article 23***Impartialité des inspecteurs**

Les autorités compétentes veillent à ce que les inspecteurs soient libres de toute influence injustifiée qui pourrait nuire à leur impartialité et à leur jugement.

En particulier, les inspecteurs doivent être libres de tout lien envers:

- a) le promoteur;
- b) la direction et le personnel du site de l'essai clinique;
- c) les investigateurs participant à des essais cliniques dans lesquels interviennent les médicaments expérimentaux produits par le fabricant inspecté;
- d) les personnes finançant des essais cliniques dans lesquels interviennent les médicaments expérimentaux;
- e) le fabricant.

Les inspecteurs font chaque année une déclaration de leurs intérêts financiers au sein des parties inspectées, ou de tout autre lien envers elles. Les autorités compétentes prennent en considération la déclaration quand elles assignent les inspecteurs à des inspections spécifiques.

*Article 24***Accès aux locaux**

Le fabricant permet aux inspecteurs d'accéder à ses locaux et à sa documentation à tout moment.

*Article 25***Suspension ou retrait de l'autorisation de fabrication**

Quand une inspection révèle que le titulaire d'une autorisation visée à l'article 61, paragraphe 1, du règlement (UE) n° 536/2014 ne se conforme pas aux bonnes pratiques de fabrication établies par le droit de l'Union, l'autorité compétente peut, à l'égard de ce fabricant, suspendre la fabrication ou l'importation en provenance de pays tiers de médicaments expérimentaux à usage humain, et suspendre ou retirer l'autorisation pour une catégorie de préparations ou pour toutes les préparations.

## CHAPITRE IV

**DISPOSITIONS FINALES***Article 26***Dispositions transitoires**

Les États membres peuvent continuer à appliquer les mesures nationales de transposition adoptées au titre de la directive 2003/94/CE de la Commission <sup>(1)</sup> à la fabrication de médicaments expérimentaux utilisés dans les essais cliniques régis par la directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil <sup>(2)</sup> conformément aux dispositions transitoires énoncées à l'article 98 du règlement (UE) n° 536/2014.

*Article 27***Entrée en vigueur**

Le présent règlement entre en vigueur le vingtième jour suivant celui de sa publication au *Journal officiel de l'Union européenne*.

Il entre en application 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<sup>er</sup> avril 2018, la date la plus tardive étant retenue.

Le présent règlement est obligatoire dans tous ses éléments et directement applicable dans tout État membre.

Fait à Bruxelles, le 23 mai 2017.

*Par la Commission*  
*Le président*  
Jean-Claude JUNCKER

---

<sup>(1)</sup> 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).

<sup>(2)</sup> 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 (JO L 121 du 1.5.2001, p. 34).