

II

(Actes non législatifs)

RÈGLEMENTS

RÈGLEMENT DÉLÉGUÉ (UE) N° 1252/2014 DE LA COMMISSION

du 28 mai 2014

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

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

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 humain ⁽¹⁾, et notamment son article 47, troisième alinéa,

considérant ce qui suit:

- (1) Toutes les substances actives fabriquées dans l'Union, dont les substances actives destinées à l'exportation, devraient être fabriquées conformément aux principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication des substances actives qui figurent dans les lignes directrices techniques relatives à la fabrication de substances actives publiées par la Commission. Il est nécessaire d'établir ces principes et lignes directrices dans un acte juridiquement contraignant.
- (2) Il convient, pour encourager l'application de normes harmonisées à l'échelle mondiale, que les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication des substances actives adoptés concordent avec les lignes directrices relatives aux substances actives établies par la Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain.
- (3) Il importe que les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication recouvrent l'ensemble des aspects, opérations et processus qui contribuent grandement à déterminer la qualité des substances actives, tels que la gestion de la qualité, le personnel, les locaux et équipements, les documents, la gestion des matières, la production, les contrôles de la qualité en cours de fabrication, l'emballage, l'étiquetage, les contrôles de laboratoire, les renvois, les réclamations et les rappels, la sous-traitance et le reconditionnement. Il est nécessaire, pour garantir le respect de ces principes et lignes directrices, que les fabricants de substances actives soient tenus d'établir et d'appliquer un système efficace de gestion de la qualité de ces substances.
- (4) La qualité de la substance active peut se détériorer lorsque le personnel travaille dans des conditions insalubres, porte des vêtements inadaptés ou accomplit des tâches pouvant contaminer la zone de fabrication. Le respect de règles d'hygiène et de salubrité adaptées aux opérations de fabrication effectuées devrait permettre de parer à ce genre de risques. Il convient que l'observation de ces règles soit prévue dans le cadre du système de gestion de la qualité mis en place par le fabricant de la substance active.
- (5) Il est nécessaire, pour obtenir des substances actives de qualité, que les risques de contamination et de contamination croisée soient réduits au minimum, ce qui requiert d'imposer l'utilisation d'installations, de procédés de fabrication et de récipients conçus à cet effet, ainsi que la réalisation de contrôles adéquats de détection des contaminations.

⁽¹⁾ JO L 311 du 28.11.2001, p. 67.

- (6) Il est essentiel d'éviter toute contamination croisée lors de la fabrication de substances actives nuisibles à la santé humaine. La contamination d'autres produits par des substances actives hautement sensibilisantes pourrait constituer une menace grave pour la santé publique, car l'exposition à ces substances provoque très souvent une hypersensibilisation et des réactions allergiques. Il convient, pour cette raison, de n'autoriser la fabrication de ces substances actives que dans des zones de production séparées. Le recours à des zones de production séparées peut également se révéler nécessaire pour la production de substances actives susceptibles de nuire à la santé humaine en raison de leur activité ou de leur nature toxique ou infectieuse. Il convient que le fabricant évalue les risques que ces substances présentent pour la santé humaine et qu'il étudie la nécessité de les produire dans des zones séparées.
- (7) Afin de faciliter la recherche, la détermination et la résolution d'éventuels problèmes de qualité ainsi que de vérifier le respect des bonnes pratiques de fabrication, le fabricant doit conserver des informations écrites détaillées sur tous les processus qu'il accomplit dans le contexte de la fabrication de substances actives, y compris sur les dérogations à ces processus.
- (8) Il est nécessaire, pour que les médicaments satisfassent aux normes applicables de qualité, de sécurité et d'efficacité et pour que la protection de la santé publique soit assurée, que les fabricants d'une substance active communiquent sans délai aux fabricants de médicaments utilisant cette substance toute modification susceptible d'avoir une incidence sur la qualité de la substance active.
- (9) Il est nécessaire de mettre en place des procédures d'enregistrement et d'examen des réclamations relatives à la qualité et des procédures de rappel de produits, de manière à pouvoir résoudre rapidement les problèmes de qualité et retirer du marché les substances actives qui ne satisfont pas aux normes de qualité ou constituent une menace grave pour la santé publique.
- (10) Lorsque le fabricant de la substance active confie une partie, quelle qu'elle soit, de la fabrication à un tiers, il est important que soient précisées par écrit les responsabilités de ce tiers en ce qui concerne le respect des bonnes pratiques de fabrication et des mesures visant à garantir la qualité.
- (11) L'application des bonnes pratiques de fabrication dans le processus de reconditionnement et de réétiquetage est nécessaire pour éviter que les substances actives ne soient mal étiquetées ou ne soient contaminées au cours du processus,

A ADOPTÉ LE PRÉSENT RÈGLEMENT:

Article premier

Champ d'application

Le présent règlement établit les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication des substances actives des médicaments à usage humain, y compris des substances actives destinées à l'exportation.

Article 2

Définitions

Aux fins du présent règlement, on entend par:

1. «fabrication»: l'intégralité ou une partie des opérations de réception des matières, de production, de conditionnement, de reconditionnement, d'étiquetage, de réétiquetage, de contrôle de la qualité ou de mise en circulation de substances actives, ainsi que les contrôles y afférents;
2. «matière de départ»: toute substance à partir de laquelle la substance active est fabriquée ou de laquelle elle est extraite;
3. «produit intermédiaire»: une substance obtenue au cours de la production d'une substance active et qui est destinée à subir une transformation ultérieure;
4. «matière première»: toute substance, tout réactif ou tout solvant destiné à être utilisé dans la production d'une substance active et à partir duquel la substance active n'est pas directement fabriquée ou duquel elle n'est pas directement extraite.

*Article 3***Gestion de la qualité**

1. Le fabricant de substances actives (ci-après le «fabricant») établit, décrit dans un document et applique un système qui lui permet de gérer efficacement la qualité de ces substances durant les opérations de fabrication qu'il effectue (ci-après le «processus de fabrication»). Ce système repose sur la participation active de la direction et du personnel affecté à la fabrication.

Le système de gestion de la qualité doit permettre de garantir que les substances actives répondent aux spécifications de qualité et de pureté établies conformément à l'article 12, paragraphe 1.

Il englobe la gestion des risques afférents à la qualité.

2. Le fabricant attribue la responsabilité de l'assurance de la qualité et du contrôle de la qualité à une «unité de la qualité» indépendante de l'unité de production.

3. Le fabricant effectue régulièrement des audits internes et assure le suivi des résultats obtenus.

*Article 4***Personnel**

1. Le fabricant veille à ce qu'un nombre suffisant de membres de son personnel ait les qualifications nécessaires — acquises par l'éducation, la formation ou l'expérience — pour effectuer et surveiller les opérations de fabrication des substances actives.

2. Le personnel respecte les règles d'hygiène et de salubrité dans la zone de fabrication. L'accès à la zone de fabrication est interdit aux membres du personnel:

- a) qui souffrent d'une maladie infectieuse ou ont des lésions ouvertes ou d'autres affections cutanées sur la partie exposée du corps, susceptibles de porter atteinte à la qualité et à la pureté de la substance active;
- b) qui portent des vêtements visiblement sales, ne protégeant pas la substance active d'une éventuelle contamination dont ils seraient la source ou ne protégeant pas le personnel d'une exposition aux substances actives capables de nuire à la santé humaine;
- c) qui, au moment d'entrer dans la zone de fabrication, accomplissent des tâches risquant de contaminer la substance active ou de nuire à sa qualité.

*Article 5***Bâtiments et installations**

1. Les bâtiments et installations utilisés pour la fabrication des substances actives sont situés, conçus et construits de manière à convenir aux opérations prévues et à faciliter leur nettoyage et leur entretien, eu égard au type et à l'étape de fabrication pour lesquels ils sont utilisés.

Les installations ainsi que les circuits suivis dans celles-ci par les matières et les membres du personnel sont conçus de manière à garantir que les différentes substances et matières sont toujours séparées et ne se contaminent pas.

2. Les bâtiments sont correctement entretenus et réparés et maintenus en état de propreté.

3. Les substances actives hautement sensibilisantes sont fabriquées dans des zones de production séparées.

Lors de l'accomplissement d'opérations de production, le fabricant examine la nécessité de prévoir des zones de production séparées pour d'autres substances actives susceptibles de nuire à la santé humaine en raison de leur activité ou de leur nature toxique ou infectieuse. Aux fins de cet examen, il évalue le risque que ces substances actives présentent pour la santé publique en tenant compte de l'activité, de la toxicité et de l'infectiosité des substances actives, ainsi que des procédures de réduction des risques en vigueur. L'examen est détaillé dans un document écrit.

Lorsqu'il ressort de cet examen qu'une substance active présente un risque de nocivité pour la santé humaine, cette substance est produite dans des zones de production séparées.

*Article 6***Équipement**

1. L'équipement utilisé pour la fabrication de substances actives est conçu, dimensionné et placé de manière à permettre son utilisation aux fins prévues, son nettoyage, son entretien et, le cas échéant, sa désinfection.

L'équipement est construit et utilisé de telle sorte que les surfaces entrant en contact avec des matières premières, des matières de départ, des produits intermédiaires ou des substances actives ne modifient pas la qualité des matières premières, des matières de départ, des produits intermédiaires ou des substances actives dans une mesure telle qu'ils ne satisfont plus aux spécifications établies conformément à l'article 12, paragraphe 1.

2. Le fabricant définit par écrit les procédures de nettoyage de l'équipement et de contrôle ultérieur de son aptitude à être réutilisé dans le processus de fabrication.

3. Les appareils de contrôle, de pesage, de mesurage, de suivi et d'essai qui sont essentiels pour garantir la qualité des substances actives sont étalonnés conformément à des procédures écrites et suivant un calendrier prédéfini.

*Article 7***Documentation et informations**

1. Le fabricant dispose d'un système de documentation et de procédures écrites se rapportant à l'ensemble du processus de fabrication et il assure sa gestion.

Tous les documents en rapport avec le processus de fabrication sont élaborés, révisés, approuvés et distribués conformément aux procédures écrites.

Le fabricant archive les informations concernant, au moins, les éléments suivants, qui se rapportent au processus de fabrication:

1. le nettoyage et l'utilisation de l'équipement;
2. l'origine des matières premières, des matières de départ et des produits intermédiaires;
3. les contrôles concernant les matières premières, les matières de départ et les produits intermédiaires;
4. l'utilisation des matières premières, des matières de départ et des produits intermédiaires;
5. l'étiquetage des substances actives et des matériaux d'emballage;
6. les instructions-cadre en matière de production;
7. la production et le contrôle des lots;
8. les contrôles de laboratoire.

L'émission, la révision, le remplacement et le retrait des documents se rapportant au processus de fabrication sont contrôlés, et les informations relatives à la révision, au remplacement et au retrait de ces documents sont archivées.

2. Toutes les actions se rapportant à la qualité qui sont menées au cours du processus de fabrication sont enregistrées au moment où elles sont accomplies. Toute dérogation aux procédures écrites visées à l'article 7, paragraphe 1, est consignée et expliquée. Les dérogations portant atteinte à la qualité de la substance active ou empêchant que la substance active satisfasse aux spécifications visées à l'article 12, paragraphe 1, sont examinées, et les informations relatives à cet examen et aux conclusions qu'il permet de tirer sont consignées.

3. Après avoir effectué les opérations de production et de contrôle, le fabricant conserve toutes les archives s'y rapportant pendant au moins un an après la date de péremption du lot. Pour les substances actives assorties d'une date de recontrôle, le fabricant conserve ces archives pendant au moins trois ans après que la totalité du lot a été mise sur le marché.

*Article 8***Gestion des matières**

1. Le fabricant dispose de procédures écrites destinées à garantir la qualité des matières entrantes, procédures qui concernent les éléments suivants:

1. la réception;
2. l'identification;

3. la mise en quarantaine;
 4. le stockage;
 5. la manutention;
 6. l'échantillonnage;
 7. les contrôles;
 8. l'autorisation;
 9. le refus.
2. Le fabricant dispose d'un système d'évaluation des fournisseurs de matières critiques.

Article 9

Contrôle de la production et contrôles en cours de fabrication

1. Les opérations de production sont soumises à des contrôles visant à surveiller et à ajuster le processus de fabrication ou à vérifier que la substance active satisfait aux spécifications de qualité et de pureté établies conformément à l'article 12, paragraphe 1. Les opérations de production qui sont essentielles pour garantir la conformité de la substance active aux spécifications de qualité visées à l'article 12, paragraphe 1, sont effectuées sous le contrôle visuel de membres du personnel qualifiés ou soumises à un contrôle équivalent.
2. Le pesage et le mesurage des matières premières et des matières de départ sont effectués avec précision et d'une manière qui préserve leur aptitude à l'emploi.
3. Les opérations de production, dont les opérations faisant éventuellement suite à la purification des produits intermédiaires ou de la substance active, sont effectuées de manière à empêcher la contamination, par d'autres matières, des matières premières, des matières de départ, des produits intermédiaires et des substances actives.

Article 10

Conditionnement et étiquetage

1. Les récipients offrent une protection adéquate contre la dégradation ou la contamination de la substance active, depuis son conditionnement jusqu'à son utilisation dans la fabrication de médicaments.
2. Le stockage, l'impression et l'utilisation d'étiquettes sur le conditionnement des substances actives sont soumis à un contrôle. Les étiquettes comprennent toutes les informations nécessaires pour garantir la qualité de la substance active.

Article 11

Mise sur le marché

Une substance active n'est mise sur le marché qu'une fois libérée à la vente par l'unité chargée de l'assurance de la qualité.

Article 12

Contrôles de laboratoire

1. Le fabricant établit les spécifications de qualité et de pureté des substances actives qu'il fabrique, ainsi que des matières premières, des matières de départ et des produits intermédiaires utilisés dans ce processus de fabrication.
2. Des essais de laboratoire sont effectués pour vérifier la conformité aux spécifications visées au premier paragraphe.

Le fabricant émet des certificats d'analyses pour chaque lot de substance active, à la demande:

- a) des autorités compétentes d'un État membre;
- b) des fabricants de substances actives qui reçoivent directement ou indirectement la substance active en vue de son traitement ultérieur, de son conditionnement, de son reconditionnement, de son étiquetage ou de son réétiquetage;

- c) des distributeurs et des courtiers de substances actives;
 - d) des fabricants de médicaments qui reçoivent directement ou indirectement la substance active.
3. Le fabricant surveille la stabilité de la substance active au moyen d'études de stabilité. Une date de péremption ou de recontrôle des substances actives est fixée sur la base d'une évaluation des résultats de ces études. Des échantillons dûment identifiés de la substance active sont conservés conformément au plan d'échantillonnage établi en fonction de la durée de conservation de cette substance.

Article 13

Validation

Le fabricant adopte et applique un système de validation des procédures et procédés qui sont essentiels pour garantir la conformité de la substance active aux spécifications de qualité et de pureté établies conformément à l'article 12, paragraphe 1.

Article 14

Contrôle des modifications

1. Avant d'apporter une modification au processus de fabrication susceptible d'avoir une incidence sur la production et le contrôle de la substance active, le fabricant en évalue les effets potentiels sur la qualité de cette substance.
2. Les modifications du processus de fabrication qui portent atteinte à la qualité de la substance active ne sont pas appliquées.
3. Le fabricant d'une substance active informe sans délai les fabricants de médicaments auxquels il fournit cette substance de toute modification du processus de fabrication susceptible de porter atteinte à la qualité de celle-ci.

Article 15

Refus et renvois

1. Les lots de substances actives et de produits intermédiaires qui ne satisfont pas aux spécifications établies conformément à l'article 12, paragraphe 1, sont refusés, étiquetés en conséquence et mis en quarantaine.
2. Les fabricants qui retraitent ou retravaillent des lots refusés d'une substance active non conforme aux spécifications ou qui récupèrent des matières premières et des solvants en vue de leur réutilisation dans le processus de fabrication appliquent les procédures établies conformément à l'article 7, paragraphe 1, et effectuent les contrôles appropriés pour s'assurer:
 - a) que la substance active retraitée ou retravaillée satisfait aux spécifications de qualité établies conformément à l'article 12, paragraphe 1;
 - b) que les matières premières et les solvants récupérés conviennent à leur utilisation aux fins prévues dans le processus de fabrication.
3. Les substances actives renvoyées sont identifiées en conséquence et mises en quarantaine.

Article 16

Réclamations et rappels

1. Le fabricant enregistre et examine toutes les réclamations relatives à la qualité.
2. Le fabricant établit des procédures concernant le rappel du marché des substances actives.
3. Si la substance active rappelée constitue une menace grave pour la santé publique, le fabricant en informe sans délai les autorités compétentes.

*Article 17***Fabrication sous contrat**

1. Les opérations de fabrication ou liées à la fabrication prises en charge par une autre partie (ci-après le «fabricant sous contrat») pour le compte du fabricant de la substance active font l'objet d'un contrat écrit.

Celui-ci énonce clairement les responsabilités du fabricant sous contrat en ce qui concerne le respect des bonnes pratiques de fabrication.

2. Le fabricant de la substance active vérifie que les opérations prises en charge par un fabricant sous contrat sont effectuées dans le respect des bonnes pratiques de fabrication.

3. Les opérations de fabrication ou liées à la fabrication confiées à un fabricant sous contrat ne sont sous-traitées auprès d'un tiers qu'avec l'accord écrit du fabricant de la substance active.

*Article 18***Reconditionnement**

Lorsqu'un fabricant reconditionne la substance active dans un récipient différant du récipient d'origine par sa contenance, son matériau ou son opacité, il soumet ladite substance à des études de stabilité et lui attribue sur cette base une date de péremption ou de recontrôle.

*Article 19***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 s'applique à partir du 25 mai 2015.

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

Fait à Bruxelles, le 28 mai 2014.

Par la Commission
Le président
José Manuel BARROSO