

# **Commentaire de la directive (UE) 2017/1572 de la Commission du 15 septembre 2017 concernant les principes et lignes directrices relatifs aux bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments à usage humain**

Marlène CEPECK

*Etudiante en M2 Juriste européen – UT1 Capitole*

La directive (UE) 2017/1572 de la Commission du 15 septembre 2017<sup>1</sup>, complète l'article 47 alinéa 1 de la directive 2001/83/CE<sup>2</sup> qui dispose que « *Les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments visés à l'article 46, point f), sont adoptés sous forme d'une directive, conformément à la procédure visée à l'article 121, paragraphe 2* ».

Cette directive abroge la directive 2003/94/CE<sup>3</sup> en supprimant les références aux médicaments expérimentaux à usage humain, et en ne s'intéressant qu'aux médicaments à usage humain, comme c'était le cas originellement dans la directive 91/356/CEE du 13 juin 1991<sup>4</sup>. En effet, ladite directive doit être lue en parallèle avec le règlement délégué (UE) 2017/1569 de la Commission du 23 mai 2017<sup>5</sup>, complétant la réglementation applicable aux médicaments expérimentaux à usage humain dont la fabrication ou l'importation requiert une autorisation<sup>6</sup>, en ce qui concerne les principes et lignes directrices relatifs aux bonnes pratiques de fabrication. Malgré la nécessité et la volonté de calquer les procédures, prérogatives et principes de ces médicaments expérimentaux sur les médicaments à usage humain, différents problèmes persistent en raison de la complexité de ces produits, qui nécessitent d'autant plus un système de qualité pharmaceutique hautement efficace. Deux éléments apparaissent alors fondamentaux dans cette nouvelle réglementation, à savoir d'une part l'efficacité et l'effectivité des procédures d'inspection, à titre

---

<sup>1</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.

<sup>2</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.

<sup>3</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.

<sup>4</sup> Directive 91/356/CEE du 13 juin 1991 établissant les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments à usage humain.

<sup>5</sup> Règlement délégué (UE) 2017/1569 de la Commission du 23 mai 2017 complétant le règlement (UE) 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.

<sup>6</sup> Article 63 du Règlement (UE) 534/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain.

d'exemple en conférant aux inspecteurs des pouvoirs de contrôle très étendus<sup>7</sup> ; et d'autre part la coopération entre les Etats membres afin de favoriser la reconnaissance mutuelle des résultats de ces inspections, à titre d'exemple, en mettant en place un rapport contradictoire valable dans toute l'Union (sauf cas exceptionnels) à la suite de toute inspection, aboutissant soit à la délivrance d'un certificat de bonnes pratiques de fabrication, soit à la suspension, voire le retrait, des autorisations de fabrication<sup>8</sup>.

Pour revenir à la directive (UE) 2017/1572 précitée, la révision de la réglementation en matière de médicaments à usage humain a été motivée par différentes considérations.

Tout d'abord, l'un des objectifs était d'actualiser les définitions existantes afin de tenir compte des évolutions internationales ou de l'usage effectif de ces termes par les inspecteurs et les fabricants, que ce soit en ce qui concerne la définition des « *bonnes pratiques de fabrication* », ou bien du « *système de qualité pharmaceutique* ». Ces précisions n'entraînent cependant pas de réel bouleversement dans la présente législation.

Cependant, une nouvelle référence est introduite pour préciser que les principes et bonnes pratiques sur la fabrication médicaments de thérapie innovantes<sup>9</sup>, sont spécifiques et visés par l'article 5 du règlement (CE) 1394/2007 du 13 novembre 2007<sup>10</sup>.

Ensuite, pour permettre une application plus cohérente de la législation et du respect des bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage humain, le législateur a étendu l'application de certaines obligations. D'une part, de nombreuses obligations s'appliquent désormais aux médicaments importés, afin de s'assurer que les médicaments disponibles sur le territoire de l'Union, respectent tous les mêmes normes de qualité, et donc que ces médicaments importés sont fabriqués selon des normes au moins équivalentes aux normes européennes, conformément à l'obligation prévue par la directive 2011/62/UE<sup>11</sup>. Il en va ainsi de la définition des « *bonnes pratiques* »<sup>12</sup> qui a été élargie, désignant « *l'élément d'assurance de la qualité* » qui garantit que les médicaments sont fabriqués, contrôlés, et importés désormais, selon des normes de qualité adaptées à l'usage auquel ils sont destinés. De la même façon, en ce qui concerne l'autorisation de mise sur le

---

<sup>7</sup> Article 20 et 21 du règlement délégué (UE) 2017/1569 précité.

<sup>8</sup> Article 17 et 19 du règlement délégué (UE) 2017/1569 précité.

<sup>9</sup> Article 3-2 de la directive (UE) 2017/1572 précitée.

<sup>10</sup> Règlement (CE) 1394/2007 du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) 726/2004.

<sup>11</sup> Directive 2011/62/UE du Parlement européen et du Conseil du 8 juin 2011 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, en ce qui concerne la prévention de l'introduction dans la chaîne d'approvisionnement légale de médicaments falsifiés.

<sup>12</sup> Article 2-3 de la directive (UE) 2017/1572 précitée.

marché, il faut s'assurer que toutes les opérations non seulement de fabrication, mais également désormais d'importation de médicaments soumis à une telle autorisation, sont réalisées conformément à la demande d'autorisation. D'autre part, l'obligation d'auto-inspection<sup>13</sup> à laquelle le fabricant est tenu de procéder dans le cadre du système de qualité pharmaceutique a été étendue, étant donné qu'elle permet dorénavant de proposer des actions préventives, en plus des mesures correctives initialement prévues.

Enfin, l'amélioration la plus marquante porte tant sur le renforcement des obligations à la charge, non seulement du fabricant, mais également de l'Etat dans la fabrication et la surveillance de la fabrication des médicaments à usage humain que sur la mise en place et l'approfondissement des relations et de la coopération entre les différentes autorités compétentes.

En ce qui concerne le renforcement des obligations, l'essentiel des dispositions prévues par la directive 2003/94/CE précitée ont été reprises dans cette nouvelle directive (UE) 2017/1572, mais en accentuant le rôle des fabricants et des autorités étatiques compétentes dans la mise en œuvre de ces dernières. Ainsi, un certain nombre de dispositions ont été transformées en véritables obligations à la charge du fabricant de médicament à usage humain. En effet, le fabricant est désormais « tenu » : « d'avoir à sa disposition sur chaque site de fabrication ou d'importation, un personnel en nombre suffisant et possédant les compétences et les qualifications appropriées pour atteindre l'objectif de système de qualité pharmaceutique »<sup>14</sup>, ou encore « de veiller à ce qu'ils (les locaux et équipements) soient implantés, conçus, construits, adaptés et entretenus en fonction des opérations auxquelles ils sont destinés »<sup>15</sup>, ou enfin « d'établir et d'entretenir un système de contrôle de la qualité placé sous l'autorité d'une personne possédant les qualifications requises et indépendante de la production »<sup>16</sup>. En d'autres termes, le fabricant doit veiller à ce que les médicaments soient adaptés à l'usage auquel ils sont destinés, qu'ils respectent l'autorisation de mise sur le marché, et qu'ils répondent à un système de qualité pharmaceutique.

De nombreuses obligations ont également été confiées aux Etats membres qui sont dorénavant chargés de veiller au respect de ses obligations par le fabricant. A ce titre, ce ne sont plus les fabricants mais les Etats membres qui « veillent à ce que les fabricants réalisent les opérations de fabrication conformément aux bonnes pratiques de fabrication et à leur autorisation de fabrication »<sup>17</sup>, qui « veillent à ce que les fabricants établissent, appliquent et entretiennent un

---

<sup>13</sup> Article 14 de la directive (UE) 2017/1572 précitée.

<sup>14</sup> Article 7 de la directive (UE) 2017/1572 précitée.

<sup>15</sup> Article 8 de la directive (UE) 2017/1572 précitée.

<sup>16</sup> Article 11 de la directive (UE) 2017/1572 précitée.

<sup>17</sup> Article 4 de la directive (UE) 2017/1562 précitée.

*système de qualité pharmaceutique efficace, ... »<sup>18</sup>, qui « exigent que toute opération de fabrication ou d'importation, ou liée à la fabrication ou à l'importation, qui est externalisée fasse l'objet d'un contrat écrit »<sup>19</sup>, ou encore qui « veillent à ce que les fabricants mettent en œuvre un système d'enregistrement et de traitement des réclamations ainsi qu'un système efficace pour rappeler rapidement et à tout moment des médicaments entrés dans le circuit de distribution »<sup>20</sup>. Ces obligations s'ajoutent à l'obligation de base de l'Etat de s'assurer par inspections répétées, du respect par les fabricants des principes et bonnes pratiques de fabrication<sup>21</sup>.*

S'agissant des relations et de la coopération entre les autorités compétentes, elles ont été approfondies que ce soit entre le fabricant et le titulaire de l'autorisation de marché en convenant d'obligations réciproques, ou entre le fabricant et les autorités étatiques dans le but de garantir la conformité avec les principes et lignes directrices relatifs aux bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage humain.

---

<sup>18</sup> Article 6 de la directive (UE) 2017/1572 précitée.

<sup>19</sup> Article 12 de la directive (UE) 2017/1572 précitée.

<sup>20</sup> Article 13 de la directive (UE) 2017/1572 précitée.

<sup>21</sup> Article 3 de la directive (UE) 2017/1572 précitée.