

NOTE A LA COMMISSION EUROPEENE

OBJET : Consultation publique de la Commission européenne relative à l'acte délégué concernant les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication pour les substances actives des médicaments à usage humain

Point 1 de la consultation: Extension de la directive sur les bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments aux substances actives

L'approche proposée par la Commission consistant à modifier la directive 2003/94/CE recueille le soutien des autorités françaises.

Cette proposition de clarification et de renforcement juridique des dispositions relatives à la fabrication de substances actives (SA) devrait d'une part, contribuer à garantir un niveau de protection de la santé publique similaire dans l'Union européenne et d'autre part, étendre le fonctionnement des accords de reconnaissance mutuelle aux substances actives ainsi qu'appliquer les bonnes pratiques de fabrication (BPF) aux substances actives importées de pays tiers.

Par ailleurs, la partie I des BPF a évolué depuis 2003, y compris récemment du fait des travaux effectués dans le cadre de l'ICH (intégration, par exemple, des principes de gestion du risque qualité). Par conséquent, la Commission devrait envisager une mise à jour globale de la directive 2003/94/CE (cf. point 4 en ce qui concerne notamment la revue qualité produit et la signature électronique).

Point 2 de la consultation : dispositions de la directive 2003/94/EC qui ne s'appliqueraient pas aux SA

Les autorités françaises partagent, dans l'ensemble, l'analyse de la Commission concernant les dispositions de la directive 2003/94/CE inapplicables aux SA.

Néanmoins, il serait souhaitable de prendre en considération les éléments suivants :

Pour ce qui concerne l'**article 4(2)** et l'importation appliquées aux SA, l'article 46 ter 2 de la directive 2011/62/UE introduit un principe d'interdiction général d'importation. Si les conditions de la levée de cette interdiction sont décrites dans l'article comme par exemple, la présence de la confirmation écrite des autorités compétentes du pays tiers exportateur, aucune personne physique ou morale n'est désignée pour s'assurer de la réalisation de ces conditions à l'importation des SA. Les autorités françaises considèrent qu'il faut clarifier les responsabilités et recommandent donc en opportunité, de modifier l'article 4(2) afin que l'importateur soit l'acteur désigné responsable de s'assurer que les conditions prévues pour autoriser l'importation de SA dans l'Union européenne sont remplies. Ceci ne préjuge en rien des contrôles qui devront être mis en œuvre à l'initiative des autorités compétentes des Etats membres en collaboration avec les services des douanes comme prévu dans les dispositions de la directive 2011/62/UE.

Si l'**article 7(2)** n'est effectivement pas applicable pour ce qui concerne la notion de personne qualifiée (pharmacien responsable dans la législation française), il serait souhaitable qu'une disposition équivalente soit prévue pour les fabricants de SA. Celle-ci pourrait être formulée ainsi : « Les obligations des membres du personnel de direction et d'encadrement, responsables de la mise en œuvre des bonnes pratiques de fabrication, sont définies dans des descriptions des tâches. Les organigrammes et les descriptions des tâches sont approuvés suivant les procédures internes du fabricant ». L'**article 7(3)** serait dès lors également applicable.

L'article 9(1) second paragraphe (documentation) n'étant pas applicable en l'état, les autorités françaises recommandent l'addition d'un paragraphe reprenant les délais minimum de conservation des documents de fabrication mentionnés à la section 6.13 de la partie II des BPF.

A titre complémentaire, d'autres articles non listés par la Commission appellent les remarques suivantes :

L'article 11(1) établit clairement la nécessité d'avoir une personne responsable du système de contrôle qualité et pose difficulté dans la mesure où la partie II des BPF prévoit pour les fabricants de SA l'existence d'une unité (ou des unités) qualité indépendante(s) de la production responsable(s) à la fois de l'assurance de la qualité et du contrôle de la qualité (cette unité devant avoir à sa disposition des installations de laboratoire suffisantes). Il apparaît donc que l'article 11(1) n'est pas directement applicable aux fabricants de SA. Pour les mêmes raisons, **l'article 11(3)** n'est pas directement applicable (cf. « le système de contrôle »).

L'article 11(4) 3^e paragraphe prévoyant la conservation des matières de départ pendant au moins deux ans après la libération du produit (médicament) n'est pas applicable pour les SA. Nous recommandons donc de limiter explicitement le champ de cet article aux fabricants de médicaments.

Point 3 de la consultation : Dispositions de la directive 2003/94/EC qui nécessiteraient d'être modifiées

En sus des articles 1 et 2 que la Commission propose de modifier, les articles suivants devront également faire l'objet de modification :

L'article 3(1) de la directive devrait être revu en lien avec les nouvelles dispositions relatives à l'inspection telles que modifiées par la directive 2011/62/UE relatives au médicament et ainsi inclure, par parallélisme, l'obligation introduite à l'article 111 1. ter relative aux « inspections effectuées à une fréquence appropriée, en fonction du risque » pour les fabricants de SA.

L'article 5(1) devra être modifié afin que le respect des conditions de fabrication des SA telles que prévues et/ou décrites dans l'autorisation de mise sur le marché acceptée par les autorités compétentes soit applicable aussi par les fabricants de SA.

L'article 6 devra être modifié afin de prendre en considération les derniers concepts adoptés à l'échelle internationale dans le cadre d'ICH (guide Q9 et Q10). A ce titre, les autorités françaises recommandent de remplacer « un système d'assurance de la qualité pharmaceutique » par « un système de management de la qualité intégrant / prenant en considération les principes de gestion du risque qualité » applicable à tous les fabricants (médicaments et SA).

De la même façon, il serait souhaitable pour les mêmes raisons que celles développées ci-dessus de remplacer « l'objectif d'assurance de la qualité pharmaceutique » (**article 7(1)**) par « l'objectif d'assurance de la qualité » (au regard notamment des modifications en cours du chapitre 1 partie I des BPF).

La première phrase de **l'article 10(3)** (Production) prévoit pour les médicaments que tout procédé de fabrication nouveau ou modifié de manière importante soit validé. Cette exigence étant aussi applicable aux SA, les autorités françaises recommandent la modification suivante de l'article 10(3) : « Toute fabrication, fabrication nouvelle ou modification .../... d'un médicament ou d'une SA est validée. ». Les conditions de revalidation prévues dans la suite de l'article étant différentes de celles prévues pour les SA, nous proposons :

- 1- de préciser que cette disposition n'est applicable qu'aux médicaments et ;
- 2- d'intégrer une disposition spécifique pour les SA (une autre option serait de modifier la disposition existante afin qu'elle devienne compatible pour les médicaments et les SA).

L'article 11(4) prévoyant l'existence d'une échantillothèque pour les produits finis devra être modifié pour ajouter la durée de conservation prévue par la partie II des BPF (section 11.71) pour les SA avec date de recontrôle (trois ans après la distribution complète du lot).

L'article 13(1) relatif aux systèmes de traitement des réclamations et de rappel pour les fabricants de médicaments devra être étendu aux fabricants de SA en l'adaptant notamment pour ce qui concerne la référence à « la restriction anormale de l'offre ».

Si **l'article 14** concernant l'auto-inspection est aussi applicable aux fabricants de SA, la référence à la tenue « d'un registre » n'est quant à elle ni prévue en ces termes dans la partie II des BPF ni dans la partie I lorsqu'il s'agit de leur enregistrement. Les autorités françaises recommandent donc de modifier l'article 14 de la manière suivante : « Les résultats des audits et les actions correctives et préventives prises sont documentées ». Sur ce dernier point, nous rappelons que la notion d'action préventive est en cours d'intégration dans la partie I des BPF et que cela fait d'ores et déjà partie intégrante des systèmes qualité en place dans l'industrie (ISO 9001).

Point 4 de la consultation : Autres dispositions sur les SA qui pourraient être ajoutées à la directive 2003/94/EC

Concernant la vérification de l'origine des matières de départ (*starting material*) (point 16 du concept paper) utilisées pour la fabrication des SA, la proposition de la Commission relative à la vérification de l'origine des matières de départ par le fabricant de SA, qui correspond, pour les autorités françaises, à l'introduction de l'exigence (cf. « make ensure ») d'audit des fabricants de matières de départ par les fabricants de SA appelle les commentaires suivants :

D'un point de vue opérationnel, les exigences des inspecteurs et la pratique des fabricants de SA visent à demander / réaliser les audits des fabricants de matières premières critiques (*critical raw material*) (désignation sous la responsabilité du fabricant de SA, par ex. un solvant de dernière cristallisation) plutôt que des matières de départ (ceci alors même que l'audit n'est pas explicitement prévu dans la partie II des BPF). De plus, les attentes des inspecteurs concernant le champ des audits, leur conduite et leur suivi dépassent le seul objectif de la vérification de l'origine des matières critiques.

Par ailleurs, le projet de guide ICH Q11 introduit une définition de la matière de départ se rapprochant de celle de « l'active substance starting material » de la partie II plus restrictive que celle de la directive 2001/83/UE prise en référence. Enfin, il est à noter que les documents en préparation au niveau des GT EMA des inspecteurs BPF-BPD comme « la déclaration de la personne qualifiée » ou « Q&A sur la chaîne d'approvisionnement » limitent les exigences strictes de traçabilité aux matières premières de départ (définition ICH Q11).

Au regard des éléments précités, les autorités françaises recommandent qu'une discussion soit mise en place au niveau communautaire afin qu'une approche harmonisée soit adoptée pour statuer sur la pertinence et l'utilité de l'exigence introduite au point 16.

Concernant **les SA pour essais cliniques**, alors que la réglementation relative aux conditions de fabrication des médicaments expérimentaux prévoit que ces derniers soient fabriqués conformément aux BPF, il n'en est pas de même pour les SA entrant dans leur composition. En effet, pour ces dernières, les dispositions minimales de BPF, décrites dans le chapitre 19 de la partie II ne sont que des recommandations (Chapitre 1.2 de la partie II des BPF). Les autorités françaises, considérant cette situation à risque pour la santé publique recommandent d'inclure dans le champ d'application (article 1), une disposition visant à rendre l'application du chapitre 19, a minima, obligatoire pour la fabrication des SA pour essais cliniques.

L'article 9(2) prévoit le cas des systèmes de traitement autres que les documents écrits sans mentionner **la signature électronique**. Du fait de la généralisation de cette procédure, nous recommandons d'insérer une section 3 à l'article 9 prévoyant qu'en cas d'utilisation de signatures électroniques, ces dernières doivent être certifiées et sécurisées, et ce, tant pour les SA que pour les médicaments.

Les revues annuelles qualité produit, présentes dans la partie II et introduites dans la partie I des BPF après la publication de la directive 2003/94/CE peuvent être considérées comme faisant partie intégrante des outils de surveillance à la disposition des fabricants au même titre que les auto-inspections, la gestion des déviations, etc. A ce titre, il serait souhaitable d'en intégrer le principe dans la directive révisée pour les médicaments et SA.

Point 5 de la consultation : autres questions, date de transposition et date d'application de l'acte délégué :

Les propositions de la Commission relatives aux délais de transposition (6 mois) et de mise en application (9 mois) de la directive, à partir de sa date de publication, sont acceptables sous réserve que cette dernière intervienne de telle sorte que ce travail s'intercale correctement dans la séquence des autres travaux en cours liés à la transposition de la directive 2011/62/UE (mesures sur l'importation des SA ou l'enregistrement des fabricants, distributeurs et importateurs de SA par exemple).

La révision de la directive 2003/94/CE visant à l'extension de son champ d'application aux substances actives à usage humain constitue une difficulté pour ce qui concerne les substances actives à usage vétérinaire. En effet, si la partie II des BPF européennes s'applique aussi à leur fabrication (sauf ectoparasitaire), il n'est pas prévu, à court terme, d'aligner les dispositions de la directive 2001/82/CE sur celles de la directive 2001/83/CE modifiée par la directive 2011/62/UE (ce qui permettrait par parallélisme d'envisager la modification des dispositions de la directive 1991/412/CE). En conséquence, et au-delà de la dissymétrie entre les deux réglementations BPF relatives aux SA, la possibilité offerte à certains acteurs d'utiliser le dispositif applicable aux SA vétérinaires en lieu et place de celui applicable aux SA à usage humain est à même de remettre en cause la crédibilité du dispositif prévu par la directive 2011/62/UE.