

SANTÉ

PHARMACIE

Pharmacie humaine

MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES,
DE LA SANTÉ
ET DES DROITS DES FEMMES

Décision du 24 février 2015 relative aux bonnes pratiques de fabrication et modifiant la décision du 4 décembre 2013 (JORF n° 0070 du 24 mars 2015)

NOR : AFSM1500030S

Le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM),

Vu la directive 2001/82/CE et la directive 2001/83/CE du Parlement et du Conseil du 6 novembre 2001, modifiée par la directive 2011/62/UE, instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage vétérinaire et un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, ensemble le guide des bonnes pratiques de fabrication publié par la Commission européenne;

Vu la directive 2003/94/CE de la Commission du 8 octobre 2003 établissant les principes et lignes directrices de fabrication concernant les médicaments à usage humain et les médicaments expérimentaux à usage humain;

Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5121-5, L. 5124-1, L. 5138-1 et L. 5138-3;

Vu la décision du 4 décembre 2013 relative aux bonnes pratiques de fabrication;

Vu l'avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail en date du 1^{er} décembre 2014;

Considérant la publication par la Commission européenne d'un nouveau chapitre 2 au guide européen des bonnes pratiques de fabrication,

Décide:

Art. 1^{er}. – Le préambule et le chapitre 2 intitulé « Personnel » tels que figurant en annexe de la décision du 4 décembre 2013 susvisée sont remplacés par les dispositions annexées à la présente décision¹.

Art. 2. – Le directeur de l'inspection est chargé de l'exécution de la présente décision, qui sera publiée au *Journal officiel* de la République française.

Fait le 24 février 2015.

D. MARTIN

¹ Cette décision paraîtra, accompagnée de son annexe, au *Bulletin officiel* « Santé, protection sociale et solidarité » du ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes sous le numéro 2015/04 du mois d'avril 2015.

ANNEXE

PRÉAMBULE

La directive 2003/94/CE de la Commission européenne du 8 octobre 2003 a établi les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication concernant les médicaments à usage humain dont la fabrication requiert l'autorisation visée à l'article 40 de la directive 2001/83/CE modifiée et pour les médicaments expérimentaux à usage humain dont la fabrication requiert l'autorisation visée à l'article 13 de la directive 2001/20/CE. La directive 2001/83/CE introduit également les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication pour les substances actives visées dans son article 46.

Les articles L. 5121-5 et L. 5138-3 du code de la santé publique précisent que la fabrication des médicaments et des substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments doit être réalisée en conformité avec des bonnes pratiques dont les principes sont définis par décision de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

Dans ce cadre, l'ANSM a élaboré une nouvelle édition du guide des bonnes pratiques de fabrication (BPF), qui se substitue à celle introduite par la décision du 13 janvier 2011 du directeur général de l'Agence française de sécurité du médicament et des produits de santé, publiée au *Journal officiel* de la République française n° 0055 du 6 mars 2011.

Ce guide a été élaboré suivant le modèle européen du guide de bonnes pratiques de fabrication de médicaments à usage humain et vétérinaire tel qu'édité par la Commission européenne afin d'en respecter la numérotation des chapitres et des annexes.

Dans la mesure où le présent document ne concerne que les bonnes pratiques de fabrication de médicaments à usage humain, les dispositions spécifiques mentionnées aux annexes 4 et 5 relatives aux médicaments vétérinaires du guide européen ne sont pas reprises dans le présent document.

Dans la suite de ces bonnes pratiques, le terme « personne qualifiée » est utilisé de manière répétée et doit être considéré comme interchangeable selon les cas avec les termes « pharmacien responsable » ou « pharmacien délégué » ou « pharmacien adjoint » par délégation du pharmacien responsable, formé et habilité à la certification des lots.

Le pharmacien responsable, mentionné à l'article L. 5124-2 du code de la santé publique, dirigeant de l'entreprise, assume notamment les missions décrites à l'article R. 5124-36.

Le pharmacien responsable doit se faire assister par d'autres pharmaciens conformément à la réglementation en vigueur afin qu'il puisse assumer pleinement ses responsabilités.

Dans cette édition des bonnes pratiques, le remplacement du terme « ligne directrice » par « annexe » est initié. Par conséquent, les deux termes coexisteront jusqu'à la mise à jour complète du guide.

CHAPITRE 2 : PERSONNEL

PRINCIPE

La qualité de la fabrication des médicaments repose sur l'ensemble du personnel. Pour cette raison, le fabricant doit disposer d'un personnel qualifié et en nombre suffisant pour mener à bien toutes les tâches qui lui incombent. Les responsabilités individuelles doivent être clairement comprises par les intéressés et formalisées. Tous les membres du personnel doivent être sensibilisés aux principes des bonnes pratiques de fabrication qui les concernent; il convient d'assurer leur formation initiale et continue et notamment d'y inclure les instructions d'hygiène en rapport avec l'activité concernée.

GÉNÉRALITÉS

- 2.1.** Le fabricant doit disposer d'un personnel en nombre suffisant, ayant les qualifications nécessaires ainsi qu'une expérience pratique. La direction, à laquelle participe le pharmacien responsable, doit définir et fournir des ressources adéquates et suffisantes (moyens humains,

financiers, matériels, installations et équipements) pour mettre en œuvre et maintenir à jour le système de gestion de la qualité et améliorer continuellement son efficacité. L'étendue des responsabilités confiées à une seule personne ne doit entraîner aucun risque pour la qualité.

- 2.2. Le fabricant doit se doter d'un organigramme montrant clairement la position hiérarchique de la (des) personne(s) qualifiée(s) vis-à-vis des responsables de la production, du contrôle de la qualité, et s'il y a lieu, de l'assurance de la qualité ou de l'unité qualité visée par le point 2.5.
- 2.3. Les membres du personnel occupant des postes à responsabilités doivent avoir leurs tâches spécifiques détaillées dans des fiches de fonction écrites; ils doivent être investis de l'autorité nécessaire pour exercer leurs responsabilités. Leurs missions peuvent être déléguées à des remplaçants désignés possédant des qualifications adéquates. Il ne doit pas y avoir de lacune ou de chevauchement inexpliqué dans les responsabilités du personnel concerné par l'application des bonnes pratiques de fabrication.
- 2.4. La direction a la responsabilité finale d'assurer qu'un système qualité pharmaceutique efficace est en place afin d'atteindre les objectifs qualité, et que les rôles, responsabilités et autorités sont définis, communiqués et mis en œuvre dans toute l'organisation. La direction doit établir une politique qualité décrivant les intentions globales et les orientations de l'entreprise en matière de qualité, et doit s'assurer de l'adéquation et de l'efficacité constante du système qualité pharmaceutique et du respect des BPF en participant à des revues de direction.

POSTES CLÉS

- 2.5. La direction, à laquelle participe le pharmacien responsable, doit nommer des postes clés, incluant le responsable de la production et le responsable du contrôle de la qualité. Les postes clés doivent normalement être occupés par du personnel travaillant à temps plein. Les responsables des services production et contrôle de la qualité doivent être indépendants l'un de l'autre. Au sein des grandes organisations, il peut s'avérer nécessaire de déléguer certaines des fonctions citées aux points 2.7, 2.8 et 2.9. En outre, selon la taille et la structure organisationnelle de l'entreprise, un responsable de l'assurance de la qualité ou responsable de l'unité qualité différent peut être nommé. Lorsque cette fonction existe, certaines des responsabilités décrites aux points 2.7, 2.8 et 2.9 sont généralement partagées avec le responsable du contrôle de la qualité et le responsable de la production; la direction doit, par conséquent, veiller à ce que les rôles, responsabilités et autorités soient définis.
- 2.6. Les tâches des personnes qualifiées sont décrites à l'article 51 de la directive 2001/83/CE et peuvent être résumées de la façon suivante:
 - a) pour les médicaments fabriqués dans un État membre de l'Union européenne, une personne qualifiée doit garantir que chaque lot de médicament a été fabriqué et contrôlé selon les lois en vigueur dans cet État membre et conformément aux exigences de l'autorisation de mise sur le marché¹;
 - b) dans le cas des médicaments provenant de pays tiers, et ce, que le médicament ait été fabriqué ou non dans l'Union européenne, une personne qualifiée doit garantir que chaque lot fabriqué a fait l'objet, dans un État membre, d'une analyse qualitative complète et d'une analyse quantitative d'au moins tous les principes actifs et de tous les autres essais ou vérifications nécessaires pour assurer la qualité des médicaments dans le respect des exigences de l'autorisation de mise sur le marché. La personne qualifiée doit certifier, dans un registre ou document équivalent, au moment où les opérations sont effectuées et avant toute libération, que chaque lot fabriqué satisfait aux dispositions de l'article 51.

Les personnes responsables de ces tâches doivent satisfaire aux exigences de qualification telles qu'établies par l'article 49, alinéa 2 de la directive 2001/83/CE². Elles doivent être en permanence, et de manière continue, à disposition du titulaire de l'autorisation de fabrication afin d'exercer leurs responsabilités qui peuvent être déléguées uniquement à une (d') autre(s) personne(s) qualifiée(s).

L'annexe 16 donne des éléments quant au rôle de la personne qualifiée.

¹ Conformément à l'article 51, paragraphe 1, de la directive 2001/83/CE, les lots de médicaments qui ont fait l'objet de ces contrôles dans un État membre seront exemptés des contrôles s'ils sont commercialisés dans un autre État membre, accompagnés par les rapports de contrôle signés par la personne qualifiée (ou d'une autre preuve d'autorisation de distribution établie sur la base d'un système équivalent comme mentionné au point 5.4 du guide des BPDG).

² Article 53 de la directive 2001/82/CE.

2.7. Le responsable de la production assume généralement les tâches suivantes :

- I. s'assurer que les produits sont fabriqués et stockés en conformité avec les instructions correspondantes, en vue d'obtenir la qualité requise ;
- II. approuver les instructions concernant les opérations de fabrication et vérifier leur stricte exécution ;
- III. s'assurer que les dossiers de lot ont été évalués et signés par une personne autorisée ;
- IV. s'assurer de l'entretien de son service, de ses locaux et de ses équipements ainsi que leur qualification ;
- V. s'assurer que les validations nécessaires ont bien été effectuées ;
- VI. s'assurer que la formation initiale et continue requise pour le personnel de son service est assurée et adaptée aux besoins.

2.8. Le responsable du contrôle de la qualité assume généralement les tâches suivantes :

- I. accepter ou refuser, selon ce qu'il juge approprié, les matières premières, les articles de conditionnement, les produits intermédiaires, vrac et finis ;
- II. s'assurer que tous les contrôles requis ont bien été effectués et que les dossiers correspondants ont été évalués ;
- III. approuver les spécifications, les instructions d'échantillonnage, les méthodes d'analyse et les autres procédures de contrôle de la qualité ;
- IV. agréer et contrôler les sous-traitants analytiques ;
- V. s'assurer de l'entretien de son service, de ses locaux et de ses équipements ainsi que leur qualification ;
- VI. s'assurer que les validations nécessaires ont bien été effectuées ;
- VII. s'assurer que la formation initiale et continue requise pour le personnel de son service est réalisée et adaptée aux besoins.

Les autres tâches du contrôle de la qualité sont résumées au chapitre 6.

2.9. Les responsables de la production, du contrôle de la qualité et, s'il y a lieu, de l'assurance de la qualité ou le responsable de l'unité qualité se partagent, ou exercent conjointement, certaines tâches en rapport avec la qualité – incluant notamment la conception, la mise en œuvre efficace, le suivi et la maintenance du système qualité pharmaceutique. Cela peut comprendre, sous réserve des dispositions législatives nationales :

- I. l'approbation des procédures écrites et des autres documents, y compris les modifications ;
- II. la surveillance et le contrôle de l'environnement en fabrication ;
- III. l'hygiène dans l'établissement ;
- IV. la validation des procédés ;
- V. la formation ;
- VI. l'agrément et le contrôle des fournisseurs ;
- VII. l'agrément et le contrôle des fabricants sous-traitants et des prestataires d'autres activités externalisées liées aux BPF ;
- VIII. le choix et la surveillance des conditions de stockage des matières et des produits ;
- IX. l'archivage des dossiers ;
- X. le contrôle du respect des exigences des bonnes pratiques de fabrication ;
- XI. tout examen, enquête et prise d'échantillons en vue de surveiller les facteurs qui peuvent influencer la qualité du produit ;
- XII. la participation à des revues de direction sur la performance des procédés, la qualité des produits, le système qualité pharmaceutique et l'engagement en faveur de l'amélioration continue ;
- XIII. de s'assurer qu'une procédure efficace de communication est en place afin de remonter les problèmes de qualité en temps utile aux niveaux appropriés de la direction.

FORMATION

- 2.10.** Le fabricant doit assurer la formation de tout le personnel appelé à pénétrer dans les zones de production et de stockage, ou dans les laboratoires de contrôle (personnel technique, d'entretien et de nettoyage inclus), de même que de toute autre personne dont les activités pourraient présenter une influence sur la qualité des produits.
- 2.11.** À côté de cette formation de base sur la théorie et la pratique du système de gestion de la qualité et des bonnes pratiques de fabrication, les membres du personnel nouvellement recrutés doivent recevoir une formation appropriée aux tâches qui leurs sont attribuées. Leur formation continue doit être assurée et son efficacité pratique périodiquement évaluée. Les programmes de formation doivent être disponibles et approuvés, selon le cas, soit par le responsable de la production, soit par le responsable du contrôle qualité. Les enregistrements de formation doivent être conservés.
- 2.12.** Il convient d'assurer une formation spéciale aux personnes travaillant dans les zones où les contaminations peuvent constituer un risque particulier, par exemple les zones à atmosphère contrôlée ou les zones où sont manipulés des produits hautement actifs, toxiques, infectieux ou sensibilisants.
- 2.13.** Les visiteurs ou le personnel non formé ne doivent pas, de préférence, pénétrer dans les zones de production et de contrôle de la qualité. Si cela s'avère indispensable, une information suffisante doit leur être donnée au préalable, en particulier au sujet de l'hygiène personnelle et des éventuelles exigences en matière de vêtements protecteurs. Ces personnes doivent être étroitement encadrées.
- 2.14.** Le système qualité pharmaceutique, et toutes les mesures de nature à en améliorer la compréhension et la mise en œuvre, doivent être discutés en détail au cours de séances de formation.

HYGIÈNE DU PERSONNEL

- 2.15.** Des programmes détaillés consacrés à l'hygiène doivent être établis et adaptés aux différents besoins de l'entreprise. Ils doivent comporter des procédures relatives à la santé, à l'hygiène et à l'habillement du personnel. Ces procédures doivent être comprises et observées de façon très stricte par toute personne appelée à pénétrer dans les zones de fabrication et de contrôle. Les programmes d'hygiène doivent être promus par la direction et discutés de façon approfondie au cours de séances de formation.
- 2.16.** Tout membre du personnel doit subir une visite médicale lors de l'embauche. Il est de la responsabilité du fabricant de prévoir des instructions qui garantissent que tout état de santé pouvant avoir de l'importance pour la qualité des produits lui soit signalé. Après cette première visite médicale, d'autres visites devront être pratiquées en fonction du type de travail et de l'état de santé du personnel.
- 2.17.** Il convient de prendre les dispositions nécessaires en vue d'éviter qu'une personne souffrant d'une maladie infectieuse ou présentant des plaies non recouvertes soit employée à la fabrication de médicaments.
- 2.18.** Toute personne pénétrant dans une zone de fabrication doit porter des vêtements protecteurs appropriés aux opérations qui s'y déroulent.
- 2.19.** Dans les zones de production et de stockage, il doit être interdit de manger, de boire, de mâcher ou de fumer, ainsi que de garder de la nourriture, des boissons, du tabac ou des médicaments personnels. D'une façon générale, toute pratique non hygiénique doit être prohibée dans les zones de fabrication et dans toute zone où les produits pourraient en être affectés.
- 2.20.** Le contact direct entre les mains de l'opérateur et les produits non protégés doit être évité, de même qu'avec les éléments du matériel qui entrent en contact avec les produits.
- 2.21.** Le personnel doit être invité à utiliser les lavabos mis à sa disposition.
- 2.22.** Les exigences particulières spécifiques à la fabrication de certains groupes de médicaments, comme les médicaments stériles, sont décrites dans les annexes.

CONSULTANTS

- 2.23.** Les consultants doivent posséder la formation initiale, la formation complémentaire et l'expérience nécessaires, ou en combinaison, pour donner les conseils pour lesquels leurs services ont été retenus. Des enregistrements doivent être conservés indiquant le nom, l'adresse, les qualifications et le type de prestation réalisés par ces consultants.