

Le respect des Bonnes pratiques dans le secteur pharmaceutique français

Michel Cotnoir*

Introduction	5
I. Notion de Bonnes pratiques. Champ d'intervention	6
A. Champ d'application des Bonnes pratiques au sein des établissements pharmaceutiques.....	6
1. Les Bonnes pratiques de fabrication.....	7
2. Les règles de Bonnes pratiques de laboratoire et de Bonnes pratiques cliniques	11
3. Les règles de Bonnes pratiques dans la distribution en gros des médicaments	14
B. Champ d'application des Bonnes pratiques au sein des officines de pharmacie et des pharmacies d'usage intérieur.....	21
C. Portée juridique des Bonnes pratiques: normes contraignantes évolutives.....	28
1. Cadre réglementaire interne.....	30
2. Cadre législatif interne.....	31
3. Cadre déontologique.....	33
4. Lignes directrices communautaires	34
D. Contrôle de l'application des Bonnes pratiques	35
II. le cadre législatif et réglementaire	37
A. Bonnes pratiques de fabrication et de distribution en gros des médicaments et le droit français	37
1. Bonnes pratiques de fabrication et décision du 11 décembre 2006.....	37
2. Bonnes pratiques de fabrication des matières premières à usage pharmaceutique et décret du 5 février 2008.....	46
3. Bonnes pratiques de fabrication des substances actives	49
4. Bonnes pratiques de distribution en gros des médicaments et l'arrêté du 30 juin 2000.....	51

* Maître de conférences HDR, Université de Poitiers, Faculté de droit et de Sciences sociales.

B. Bonnes pratiques de fabrication et de distribution en gros et le droit communautaire	54
1. Directive 2003/94 /CE du 8 octobre 2003 et les médicaments à usage humain et médicaments expérimentaux.....	54
2. Les lignes directrices de 1994 instituant des Bonnes pratiques de distribution dorénavant inadaptées	56
III. Les établissements pharmaceutiques et les Bonnes pratiques de laboratoire	57
A. Bonnes pratiques de laboratoire et le droit français.....	57
1. Bonnes pratiques de laboratoire dans le domaine de la toxicologie expérimentale : origine et portée	57
2. Bonnes pratiques de laboratoire dans le domaine de la toxicologie. Contenu	60
B. Bonnes pratiques de laboratoire et le droit communautaire	60
IV. Essais cliniques et recherches biomédicales	60
A. Bonnes pratiques cliniques et le droit interne.....	60
1. Bonnes pratiques en matière d'essais cliniques.....	60
2. Bonnes pratiques cliniques et recherches biomédicales	62
B. Bonnes pratiques cliniques et le droit communautaire	67

Introduction

1. Règles de Bonnes pratiques et le milieu pharmaceutique – Le droit pharmaceutique français s’est enrichi au cours des récentes années de nouvelles règles dénommées les « Bonnes pratiques ». Celles-ci sont venues s’ajouter à l’imposant dispositif législatif et réglementaire en vigueur, insérées pour partie dans le Code de la santé publique. Appliquées au départ au secteur de l’industrie pharmaceutique, elles ont atteint d’autres branches d’exercice de cette profession : les officines de pharmacie ainsi que les pharmacies à usage intérieur (PUI) rattachées au milieu hospitalier¹. Toutes les opérations effectuées à l’intérieur du circuit pharmaceutique convergeant vers la mise sur le marché du médicament sont réalisées en respectant des « Bonnes pratiques »².

2. Étendue du champ d’application des « Bonnes pratiques » – Ainsi, aux termes de l’article L. 5121-5 du Code de la santé publique, plusieurs domaines d’activité de l’industrie pharmaceutique sont soumis à ces règles de « Bonnes pratiques » dans l’exécution spécifique de leurs tâches. Les acteurs de la fabrication, de la préparation et de la distribution en gros des médicaments ainsi que les promoteurs chargés de la réalisation d’essais cliniques sont donc tenus de les respecter. À ces règles de « Bonnes pratiques » s’ajoute un cahier des charges de « Bonnes pratiques » pour les laboratoires et les lieux à l’intérieur desquels s’exercent ces activités.

Des « **Bonnes pratiques de préparation** » s’appliquent aussi bien au niveau de l’activité de la préparation en gros (établissements pharmaceutiques) que dans le cadre des préparations au détail des médicaments (officines de pharmacie) sachant que le texte relatif à ces Bonnes pratiques est adapté évidemment au type et au lieu de la préparation. Quant à la dispensation par voie électronique des médicaments³ effectuée par

¹ *Décision du 5 novembre 2007 relative aux Bonnes pratiques de préparation*, J.O. 21 nov. 2007, p. 19029 ; *Arrêté du 20 juin 2013 relatif aux Bonnes pratiques de dispensation des médicaments par voie électronique*, J.O. 23 juin 2013, p. 10446é

² Code de la santé publique, art. L. 5121-5, al. 1^{er} : « La préparation, l’importation, l’exportation, la distribution en gros et l’activité de courtage de médicaments doivent être réalisées en conformité avec les Bonnes pratiques dont les principes sont définis par décision de l’Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ».

³ *Ordonnance n° 2012-1427 du 19 décembre 2012 relative au renforcement de la sécurité de la chaîne d’approvisionnement de médicaments, à l’encadrement de la vente*



les pharmaciens d'officine, ceux-ci sont tenus d'observer les « Bonnes pratiques de dispensation » dont les principes sont définis par le ministre chargé de la santé⁴.

I. Notion de Bonnes pratiques. Champ d'intervention

A. Champ d'application des « Bonnes pratiques » au sein des établissements pharmaceutiques

Des règles de « Bonnes pratiques » spécifiques ont été adoptées par les autorités compétentes, lesquelles s'appliquent à toutes les étapes de la chaîne du médicament concourant à la commercialisation d'un nouveau médicament.

3. Déclinaison des Bonnes pratiques – Au sein de l'industrie pharmaceutique, la mise sur le marché d'un nouveau médicament impose en amont que les laboratoires testent un très grand nombre de molécules avant de commercialiser ce produit de santé. Les nouvelles substances potentiellement actives font l'objet d'études prévues dans chacune des étapes de développement au cours desquelles des règles de Bonnes pratiques particulières sont imposées par le législateur, c'est-à-dire par la voie de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). C'est ainsi que les études non-cliniques, qui consistent à évaluer *in vivo* chez des êtres vivants non humains l'activité d'une nouvelle molécule potentiellement efficace, sont conduites en suivant les **Bonnes pratiques de laboratoire** (BPL). Quant aux essais qui interviennent pendant la phase de développement clinique chez l'homme volontaire – malade ou sain –, ils sont soumis au respect des règles de **Bonnes pratiques cliniques** (BPC). Le processus de production mis en œuvre pour façonner le produit fini s'avère un élément clé de la qualité. Au cours de cette étape, les établissements de fabrication des matières premières actives et les établissements pharmaceutiques appliquent les **Bonnes pratiques de fabrication** (BPF). Enfin la distribution des médicaments est réalisée par des établissements de distribution ayant obtenu une autorisation de l'ANSM. Dans ces établissements toutes les activités (réception des produits, en-

de médicaments sur internet et à la lutte contre la falsification de médicaments, J.O. 21 déc. 2012, p. 20182.

⁴ Code de la santé publique, art. L. 5121-5, al. 4.



treposage, gestions des commandes) se font conformément aux **Bonnes pratiques de distribution (BPD)**.

1. Les Bonnes pratiques de fabrication (BPF)

Tous les fabricants de médicaments de l'Union européenne ou d'un autre État partie à l'accord sur l'Espace économique européenne (EEE) doivent être titulaires d'une autorisation de fabrication, que les médicaments soient destinés au marché européen ou uniquement à l'exportation. Pour les médicaments importés à partir de pays tiers, « l'importateur s'assure que les médicaments ont été fabriqués conformément à des normes au moins équivalentes aux Bonnes pratiques de fabrication établies par la Communauté »⁵. Conformément aux dispositions du droit français, l'article L. 5138-3, al. 2 du code de la santé publique précise que la fabrication des médicaments à usage humain doit être réalisée en conformité avec les Bonnes pratiques de fabrication.

4. Champ d'application des BPF – Les premiers textes relatifs aux « Bonnes pratiques » dont s'est dotée la France portaient sur la fabrication (« BPF », ou « GMP », *Good manufacturing practices*). Ils ont été adoptés en 1978. Cela faisait suite à l'adhésion de la France, en 1976, au « Système de certification de la qualité des produits pharmaceutique entrant dans le commerce international ». Deux résolutions de l'Assemblée mondiale de la santé avaient précédé ces premiers textes relatifs aux « Bonnes pratiques » : la première adoptée en 1969 (résolution AMS 22-50) et la seconde votée en 1975. La mise en place de ce système international s'accompagnait d'une recommandation invitant les États membres à veiller au respect de règles de « Bonnes pratiques » applicables à la fabrication des médicaments et au contrôle de leur qualité⁶. La directive 2003/94/CE de la Commission européenne du 8 octobre 2003⁷, remplaçant la directive 91/356/CE du 13 juin 1991, a établi les principes et lignes directrices de Bonnes pratiques de fabrication concernant les médicaments à usage humain.

⁵ 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, art. 4, point 1.

⁶ ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ, *Contrôle de la qualité des médicaments*, Genève, 1977.

⁷ Préc., note 5.

L'article R. 5124-2, du code de la santé publique énumère et décrit les divers organismes ou entreprises qui fabriquent, exploitent, stockent ou distribuent en gros des médicaments. On retrouve au stade de la fabrication trois catégories d'entreprises à l'intérieur desquelles se positionnent le fabricant, l'exploitant et l'importateur. L'entreprise fabricante est celle qui se livre en vue de leur vente en gros à la fabrication directe de médicaments⁸. Aux termes de cette disposition, l'activité de « fabrication » est définie comme englobant les actions suivantes : l'achat des matières premières et des articles de conditionnement, les opérations de production, de contrôle de la qualité, de libération des lots et les opérations de stockage correspondantes. Ces actions sont définies par les Bonnes pratiques⁹ prévues à l'article L. 5121-5 du CSP applicable à cette activité. Quant à l'exploitation, l'établissement pharmaceutique qualifié d'« exploitant » remplit les mêmes prestations que le fabricant à la différence qu'il se livre à la fabrication en sous-traitant entièrement cette activité. Comme le précise Antoine Leca, on peut constater, à défaut de le regretter, que le décret de 1998 ne fournisse pas une définition satisfaisante de l'exploitant¹⁰.

5. Modifications périodiques apportées aux principes de BPF –

De la version originelle des « BPF » ont succédé plusieurs éditions dont celles de 1985, 1992¹¹, 1993 et 1995¹², mod., par Arr. 18 déc. 1997¹³ lui-même modifié par l'arrêté du 10 août 2004¹⁴, puis abrogé par la décision du 11 décembre 2006 relative aux BPF.

⁸ Code de la santé publique, art. R. 5124-2, 1^o.

⁹ Décret n^o 2008-109 du 5 février 2008 relatif aux insecticides et acaricides, aux aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales et aux matières premières à usage pharmaceutique et modifiant le code de la santé publique (dispositions réglementaires).

¹⁰ Antoine LECA, *Précis élémentaire de droit pharmaceutique*, 2^e éd., Aix-en-Provence, Presses Universitaires d'Aix-Marseille, 2004 p. 262.

¹¹ Loi n^o 92-579 du 1^{er} juillet 1992 autorisant l'adhésion de la France à la convention pour la reconnaissance mutuelle des inspections concernant la fabrication des produits pharmaceutiques.

¹² Arrêté du 10 mai 1995 relatif aux Bonnes pratiques de fabrication, J.O. 13 mai 1995, p. 8095.

¹³ J.O. 7 janv. 1998, p. 283.

¹⁴ J.O. 24 août 2004.

Suite à ces modifications successives apportées aux principes de BPF, il fut utile et pratique d'avoir intégré dans un document unique les BPF des médicaments telle que figurant dans la décision du 24 juillet 2009 et celles relatives aux substances actives mentionnées dans la décision du 7 juillet 2007. L'Ordonnance n° 2005-1087 du 1^{er} septembre 2005 relative aux établissements publics nationaux à caractère sanitaire a octroyé certaines compétences à l'Afssaps¹⁵ notamment en matière d'élaboration de Bonnes pratiques. En effet, alors que celles-ci étaient arrêtées par le ministre la santé sur proposition de l'Afssaps, elles font désormais l'objet d'une décision du directeur général de l'ANSM.

Dans ce cadre, l'Agence du médicament (dénommée à l'époque, Afssaps) a élaboré en 2011 une nouvelle édition du guide des BPF. Cette version consolidée de l'arrêté du 10 mai 1995¹⁶ relatif aux BPF a intégré les modifications apportées par les arrêtés des 18 décembre 1997¹⁷, du 22 avril 2002¹⁸, du 10 août 2004¹⁹ et les décisions du 26 mai 2006²⁰, du 11 décembre 2006²¹ et du 24 juillet 2009²².

Cette édition de 2011²³ s'est substituée à celle du 24 juillet 2009.

6. Adoption en 2013 de nouveaux textes relatifs aux BPF – Par décision du 13 janvier 2011 relatives aux BPF²⁴ rendue par le directeur général de l'Afssaps²⁵, les décisions du 6 juillet 2007 relatives aux BPF des substances actives et celle du 24 juillet 2009 relatives aux BPF ont été abrogées. Les principes de BPF ont été définis en conformité avec les dispositions annexées à la décision du 13 janvier 2011. Les principes de

¹⁵ Agence française de sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, qui est devenue en 2012 l'ANSM.

¹⁶ Préc., note 12.

¹⁷ Préc., note 13.

¹⁸ J.O. 2 mai 2002, p. 7951.

¹⁹ J.O. 24 août 2004.

²⁰ J.O. 30 mai 2006, p. 8052.

²¹ J.O. 28 déc. 2006, p. 19767.

²² J.O. 20 sept. 2009, p. 15350.

²³ *Décision du 13 janvier 2011 relative aux Bonnes pratiques de fabrication*, J.O., 6 mars 2011, p 4267.

²⁴ J.O. 6 mars 2013, p. 4267.

²⁵ MINISTÈRE DU TRAVAIL, DE L'EMPLOI ET DE LA SANTÉ, *Bulletin Officiel, Bonnes pratiques de fabrication*, N° 2011/8 bis, juillet 2011.

BPF de la partie 1 (médicaments à usage humain) sont applicables aux établissements pharmaceutiques mentionnés à l'article L. 5124-1 du code de la santé publique ainsi qu'aux opérations d'approvisionnement, de conditionnement, d'étiquetage et de stockage de médicaments expérimentaux. Quant aux principes de BPF énoncés à la partie II de l'annexe de la décision, les établissements qui se livrent à la fabrication des substances actives entrant dans la composition des médicaments²⁶, y compris lorsqu'il s'agit de reconditionnement et de ré-étiquetage en vue de leur distribution exécutent leurs fonctions en conformité avec ces dits principes.

Cette décision du 13 janvier 2011 a eu une courte existence car elle fut abrogée par la décision du 4 décembre 2013 rendue par le directeur général de l'ANSM. Les principes de BPF de la partie I (médicaments à usage humain) et de la partie II (substances actives) s'appliquent toujours aux mêmes catégories d'établissements pharmaceutiques que ceux énoncés dans l'annexe de la décision de 2011. Cependant l'annexe de cette décision comporte un ajout, soit une nouvelle partie, la partie III, qui a pour objet de recueillir un ensemble de guides destinés à clarifier les attentes des autorités sanitaires en matière de fabrication de médicaments. Ces modèles de documents ont un caractère purement **informatif**. Cette décision de décembre 2013, accompagnée de son annexe, est inscrite au Bulletin Officiel Santé Protection sociale et Solidarité du Ministère des Affaires sociales et de la santé, sous le n° 2014/1 bis et a été publiée au journal officiel du 7 janvier 2014²⁷.

7. Objectifs des BPF – Le détenteur d'une telle autorisation doit fabriquer un produit adapté à l'usage, conforme à ses spécifications définies dans l'autorisation de mise sur le marché et ne devant pas exposer un patient à un risque remettant en cause la sécurité, la qualité ou l'efficacité du produit. Dans cet esprit, les BPF s'attachent à limiter deux catégories de risques :

- les risques de contamination croisée des produits (par un autre produit ou un contaminant interne ou externe) ;
- les risques de confusion notamment au niveau des étiquetages et de l'identification des composants.

²⁶ Code de la santé publique, art. L. 5138-1.

²⁷ J.O. 7 janv. 2014, p. 183.

Elles insistent sur les pratiques d'hygiène et d'organisation qui doivent être mises en place à tous les niveaux. C'est ainsi que le personnel de l'établissement de fabrication est soumis au respect de Bonnes pratiques en matière d'hygiène. Le chapitre 2 (PERSONNEL) des Bonnes règles de pratique de fabrication prévoit que :

«**2.13.** 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. Les procédures doivent être comprises et observées de façon 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.

(...)

2.15. 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.

2.16. Toute personne pénétrant dans une zone de fabrication doit porter des vêtements protecteurs appropriés aux opérations qui s'y déroulent.

2.17. (...) 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. *Les règles de Bonnes pratiques de laboratoire (BPL)
et de Bonnes pratiques cliniques (BPC)*

8. Essais non cliniques et toxicologie – À l'instar du domaine de la fabrication des spécialités pharmaceutiques, un autre secteur de cette industrie, rattaché cette fois-ci directement à l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché (AMM), est concerné par les « Bonnes pratiques ». C'est ainsi que les essais en vue de l'obtention d'une AMM ont conduit en 1983 puis en 2000 à la publication de « Bonnes pratiques de laboratoire » (BPL). Les promoteurs, dans le cadre des essais non cliniques destinés à évaluer les propriétés et l'innocuité des médicaments, sont tenus de respecter ces « Bonnes pratiques » dans le domaine de la toxicologie expérimentale dont les principes ont été fixés, à l'époque, par décision de

l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé²⁸ devenue depuis l'Agence nationale de sécurité du médicaments et des produits de santé²⁹ (ANSM). Ces BPL visent à « garantir la qualité et l'intégrité des résultats des essais. Elles concernent l'organisation du laboratoire et les conditions dans lesquelles ces essais sont prévus, réalisés et rapportés »³⁰.

9. Essais cliniques – C'est ainsi que, dans le prolongement de la publication des BPL, ont été adoptées pour la première fois en 1987 des « Bonnes pratiques cliniques » (BPC). Elles ont fait à l'époque l'objet d'un simple « avis » paru au Bulletin officiel n° 87-32 bis s'adressant aux promoteurs et aux investigateurs pour les essais cliniques des médicaments. Dans le préambule de l'avis, les BPC sont définies comme « l'ensemble des dispositions à mettre en place pour assurer à des essais la qualité et l'authenticité de leurs données scientifiques d'une part, et le respect de l'éthique d'autre part ». Dans l'esprit des auteurs elles s'intègrent dans le système d'assurance de la qualité du médicament, système qui recouvre les phases de développement, de production et de dispensation. Elles visent uniquement à renforcer la maîtrise de la qualité des essais cliniques réalisés en France sur le médicament et nullement à apprécier la valeur scientifique intrinsèque d'une étude. En 1995, l'Agence du médicament a publié une version corrigée de ces Bonnes pratiques cliniques, intégrant les textes législatifs et réglementaires français et européens en vigueur.

Ces deux textes (1987 et 1995) sont devenus obsolètes depuis la publication de la Décision du 24 novembre 2006, qui a fixé les règles de BPC pour les recherches sur les personnes portant sur des médicaments à usage humain. Ce texte constitue un guide qui établit les principes des BPC pour les essais de médicaments, exposant les exigences en matière de planification, mise en place, conduite et archivage des données d'un essai de médicament afin de garantir la qualité et la crédibilité des données ainsi que la protection des droits et l'intégrité des personnes qui y

²⁸ Ordonnance n° 2005-1087 du 1^{er} septembre 2005 relative aux établissements publics nationaux à caractère sanitaire et aux contentieux en matière de transfusion sanguine, art. 4-VII.

²⁹ Loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de la santé, J.O. 30 déc. 2011. 22667

³⁰ Code de la santé publique, art. L. 5121-7 ; Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique.

participent. Enfin il définit les responsabilités du promoteur et de l'instigateur.

Au niveau européen, tous les essais cliniques réalisées au sein de l'Union doivent se conformer aux exigences de la directive 2001/20/CE du 4 avril 2001 relative à l'application de Bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicament à usage humain et à la directive 2005/28/du 8 avril 2005³¹ pour les médicaments expérimentaux à usage humain. Par contre lorsque ces essais sont effectués en France, ils doivent être conformes aux dispositions des articles L. 1121-1 et suiv., R. 1121-1 et suiv. et R. 5121-10 et suiv. du Code de la santé publique. Les normes et protocoles applicables aux essais analytiques, toxicologiques et pharmacologiques ainsi qu'à la documentation clinique auxquels sont soumis les médicaments sont décrits en annexe de l'arrêté du 23 avril 2004³².

10. Recherches biomédicales et les Bonnes pratiques de préparation (BPP) et cliniques (BPC) – Transposant en droit français la directive européenne du 4 avril 2001³³, la loi du 9 août 2004³⁴, complétée par le décret n° 2006-477 du 26 avril 2006, modifie en profondeur le cadre juridique de la recherche biomédicale. Ces nouvelles règles applicables à l'encadrement de la recherche biomédicale se substituent au dispositif issu de la loi du 20 décembre 1988, dite loi Hurie-Sérusclat. En 2006, le législateur français a donc adopté une série de textes relatifs aux recherches biomédicales. Le premier d'entre eux est le décret du 26 avril 2006³⁵ précisant certains points notamment au niveau des définitions. Ainsi il est mentionné, à son article 5, que les trois premiers alinéas de l'article R. 5121-10 du code de la santé publique sont remplacés par un alinéa

³¹ Directive 2005/28/CE de la commission du 8 avril 2005 fixant des principes et des lignes directrices détaillées relatifs à l'application de Bonnes pratiques cliniques en ce qui concerne les médicaments expérimentaux à usage humain, ainsi que les exigences pour l'octroi de l'autorisation de fabriquer ou d'importer ces médicaments, J.O.U.E., L 91/13, 9.4.2005.

³² Arrêté du 23 avril 2004 fixant les normes et protocoles applicables aux essais analytiques, toxicologiques et pharmacologiques ainsi qu'à la documentation clinique auxquels sont soumis les médicaments ou produits mentionnés à l'article L. 5121-8 du code de la santé publique.

³³ J.O.C.E., 1^{er} mai 2001, p. 34.

³⁴ J.O. 11 août 2004, p. 14277.

³⁵ J.O. 27 avr. 2006, p. 6332.

ainsi rédigé: « On entend par expérimentation des médicaments, au sens du 9^o de l'article L. 5121-20, tous les essais chimiques, pharmaceutiques, biologiques, les essais non cliniques et les essais cliniques. » Le même article, à son point XII, indique que les médicaments expérimentaux sont **préparés** selon les Bonnes pratiques mentionnées à l'article L. 5121-5, c'est-à-dire en conformité aux Bonnes pratiques de préparation (BPP)³⁶. L'article 2 prévoit que le protocole mis en place est établi selon les dispositions des indications détaillées mentionnées aux articles 8 et 9 de la directive 2001/20/ du 4 avril 2001³⁷. L'annexe de cet arrêté décline le contenu d'un tel protocole et les informations devant être inscrites.

Cette trilogie de textes est complétée par la décision du 24 novembre 2006³⁸ rendue par le directeur général de l'Afssaps (devenue depuis l'ANSM) qui fixe les règles de Bonnes pratiques **cliniques** pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain. Conformément au point 5.20.1 inscrit dans l'annexe jointe à cette décision, le promoteur est invité à prendre des mesures appropriées lorsqu'il y aura non-respect des Bonnes pratiques cliniques par un membre du personnel du promoteur ou par toute autre personne impliquée dans la conduite de la recherche. Si le comportement du contrevenant est délibérément répété, le promoteur n'aura d'autres choix que de mettre un terme à la participation de cette personne à la recherche. De plus il en informera l'ANSM.

Enfin, depuis janvier 2009, existe un répertoire des recherches biomédicales portant sur les médicaments à usage humain. C'est en quelque sorte un registre accessible au public sur le site internet de l'ANSM³⁹ dont le contenu est défini dans l'arrêté du 9 décembre 2008⁴⁰.

3. *Les règles de Bonnes pratiques dans la distribution en gros des médicaments (BPDG)*

11. Définition – La distribution en gros des médicaments est une activité importante de la gestion intégrée de la chaîne d'approvisionnement.

³⁶ Code de la santé publique, art. R. 5121-16.

³⁷ Préc., note 33.

³⁸ *Décision fixant les règles de Bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain*, J.O. 30 nov. 2006, p. 18033.

³⁹ <http://ansm.sante.fr/>.

⁴⁰ J.O., 22 janv. 2009, p. 1383.

Aujourd'hui, le circuit de distribution des médicaments est de plus en plus complexe et implique de nombreux intervenants. Les présentes lignes directrices déterminent les outils appropriés pour accompagner les distributeurs en gros dans l'exercice de leurs activités et pour empêcher l'introduction de médicaments falsifiés dans la chaîne d'approvisionnement légale. Le respect de ces lignes directrices doit permettre d'assurer le contrôle de la chaîne de distribution et, en conséquence, de maintenir la qualité et l'innocuité des médicaments.

Selon l'article 1er, paragraphe 17 de la directive 2001/83/CE⁴¹, on entend par distribution en gros des médicaments :

« toute activité qui consiste à se procurer, à détenir, à fournir ou à exporter des médicaments, à l'exclusion de la délivrance de médicaments au public ; ces activités sont réalisées, en amont, avec des fabricants ou leurs dépositaires, des importateurs, d'autres distributeurs en gros ou, en aval, avec des pharmacies d'officine, des pharmacies à usage intérieur ou des personnes autorisées ou habilitées à délivrer des médicaments au public dans l'État membre concerné, à délivrer des médicaments au public. »

12. L'édition 2014 des Bonnes pratiques de distribution en gros –

Cette activité pharmaceutique (la distribution en gros des médicaments), s'est dotée, en 2000⁴² de Bonnes pratiques dont les principes ont été élaborés par l'Afssaps, nom de l'agence du médicament de l'époque⁴³. En 2014 il y eut actualisation des Bonnes pratiques de distribution en gros (BPDG) des médicaments à usage humain⁴⁴. Elles se sont substituées à celles publiées en 2000⁴⁵. Cette édition 2014 a été élaborée à partir du guide

⁴¹ 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.

⁴² Arrêté du 30 juin 2000 relatif aux Bonnes pratiques de distribution en gros des médicaments à usage humain et des produits mentionnés à l'article L. 5136-1 du code de la santé publique, J.O., 19 juil. 2000, p. 11066.

⁴³ Ordonnance n° 2005-1087, préc., note 28, art. 4-VI ; Arrêté du 30 juin 2000 relatif aux Bonnes pratiques de distribution en gros, préc., note 42.

⁴⁴ Décision du directeur général de l'ANSM du 20/02/2014- J.O 25/03/2014 et son annexe BO N° 2014/9 bis du 17/06/2014.

⁴⁵ BO N° 2000/8 bis (Arrêté du 30/06/2000 relatif aux Bonnes pratiques de distribution en gros des médicaments à usage humain, préc., note 42).

de BPDG à usage humain tel que publié par la Commission européenne⁴⁶. L'arrêté du 30 juin 2000 relatif à ces Bonnes pratiques est, par conséquent, abrogé.

Les BPGD rappellent les principes fondamentaux qui doivent être respectés en matière de distribution en gros des produits pharmaceutiques notamment en termes d'organisation générale comprenant la gestion de la qualité, le personnel, les locaux et les équipements dont les systèmes informatisés. Elles précisent également les conditions de mise en œuvre de certaines activités, telles que :

- l'approvisionnement, la réception, le stockage et la manutention des produits
- la sécurisation de l'approvisionnement (qualification des fournisseurs et des destinataires) et des transactions en clarifiant la notion d'acquisition et de distribution
- la préparation et la livraison des commandes
- le transport en particulier des produits nécessitant des conditions spéciales comme les produits thermosensibles
- les retours de produits non défectueux, la gestion des réclamations, des rappels ou des retraits de produits, la détection des produits falsifiés, la destruction des produits inutilisables
- la documentation obligatoire et l'auto-inspection.

13. Établissements visés – Les BPDG concernent la distribution en gros des médicaments à usage humain réalisée par les établissements pharmaceutiques⁴⁷. Par conséquent, elles sont donc applicables aux fabricants, aux exploitants chargés des opérations de distribution en gros, aux importateurs, à tout autre établissement pharmaceutique ayant des activités de distribution en gros de médicaments sur le territoire national ou à partir du territoire national ainsi qu'aux dépositaires et aux grossistes répartiteurs.

De façon plus spécifique, les entreprises de répartition (sous la direction des grossistes-répartiteurs) sont des établissements qui se livrent à

⁴⁶ 7 mars 2013, en application des articles 80 et 84 de la *Directive 2001/83/UE du 6 novembre 2001 relative aux médicaments à usage humain*, J.O. L 311, 28.11.2001, p. 67) modifiée par la *Directive 2011/62/UE du 8 juin 2011*, J.O.U.E., L 174/74, 1.7.2011. Voir *Infra*, par. 70.

⁴⁷ Code de la sécurité publique, art. L. 5124-1 et R. 5124-2.

l'achat auprès des fabricants ou des dépositaires et au stockage de médicaments autres que ceux destinés à être expérimentés sur l'homme, en vue de leur distribution en gros et en l'état⁴⁸. Elles peuvent indifféremment vendre à des pharmacies d'officine ou à d'autres grossistes-répartiteurs⁴⁹. Le décret n° 2008-834 du 22 août 2008 relatif aux établissements pharmaceutiques modifie l'article R. 5124-59 du code de la santé publique concernant les obligations (nouvelles) de service public des grossistes-répartiteurs. L'une d'elles consiste à assurer la livraison, dans les vingt-quatre heures, de commande passée avant le samedi 14 heures, de toute présentation des spécialités effectivement commercialisées. Ces établissements sont alors tenus de participer à un système régional d'astreinte inter-entreprises, le samedi à partir de 14 heures ainsi que le dimanche et les jours fériés⁵⁰. Quant aux dépositaires, ce sont des distributeurs pour le compte des entreprises de santé qui leur confient leurs produits par contrat de gré à gré⁵¹. Ils approvisionnent les établissements de santé, publics et privés, les agences de répartition et les pharmacies d'officine. Le dépositaire n'est pas propriétaire du stock qu'il gère et agit en qualité de mandataire commissionné par les laboratoires pour un secteur géographique et des prestations de service contractuellement définis.

Ces BPDG s'appliquent également aux personnes exerçant des activités de courtage de médicaments⁵².

14. Activité de courtage de médicaments – L'ordonnance du 19 décembre 2012⁵³ définit l'« activité de courtage de médicaments » comme celle étant « ...liée à la vente ou à l'achat de médicaments qui ne comprend pas de manipulation physique et qui consiste à négocier, indépendamment ou au nom d'une personne physique ou morale »⁵⁴. En d'autres termes, cette activité ne consiste « qu'à négocier ». L'article 10.1 des Lignes

⁴⁸ Code de la santé publique, art. R. 5124-2, al. 5.

⁴⁹ A. LECA, préc., note 10, p. 264.

⁵⁰ *Les Nouvelles pharmaceutiques*, n° 375, 19 févr. 2009, p. 8 ; Code de la santé publique, art. R. 5124-59, al. 4, 1° b) et 2°).

⁵¹ Code de la santé publique, art. R. 5124-2.4.

⁵² Code de la santé publique, art. L. 5124-19.

⁵³ *Ordonnance n° 2012-1427 du 19 décembre 2012 relative au renforcement de la sécurité de la chaîne d'approvisionnement des médicaments, à l'encadrement de la vente de médicaments sur internet et à la lutte contre la falsification de médicaments*, préc., note 3.

⁵⁴ Code de la santé publique, art. L. 5124-19.

directrices du 7 mars 2013⁵⁵ précise que le « courtier » est une personne impliquée dans toute activité liée à la vente ou à l'achat de médicaments, à l'exception de la distribution en gros. L'alinéa 3 du même article stipule que « les courtiers ne se procurent pas, ne détiennent pas et ne stockent pas de médicaments. Par conséquent les exigences relatives aux locaux, aux installations et aux équipements (...) ne s'appliquent pas. Toutefois toutes les autres règles qui s'appliquent aux grossistes s'appliquent également aux courtiers ».

15. Déclaration de l'activité de courtage – Depuis le 1^{er} avril 2013, cette activité de courtage de médicaments à usage humain, si elle est effectuée en France, doit être déclarée auprès de l'ANSM par la personne exerçant cette activité ou par les représentants légaux de l'entreprise. Ces derniers doivent s'assurer que les médicaments faisant l'objet du courtage bénéficient d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) ou d'un enregistrement conformément aux dispositions des articles L. 5121-13 (médicaments homéopathiques) ou L. 5121-14-1 (médicaments traditionnels à base de plantes) du code de la santé publique.

Le décret d'application⁵⁶ de cette ordonnance du 19 décembre 2012 fixe les conditions de déclaration des personnes et des entreprises situées en France exerçant cette activité. Conformément aux dispositions de la décision du Directeur général de l'ANSM de mars 2013⁵⁷, les personnes et les entreprises exerçant une telle activité doivent adresser à l'ANSM par voie électronique les documents suivants : le formulaire de déclaration ; une lettre d'engagement signée par la personne habilitée à réaliser la déclaration ; la copie d'un extrait K (pour les personnes physiques) ou Kbis (pour les personnes morales) du registre du commerce et des sociétés. Ainsi tout établissement pharmaceutique réalisant une activité de courtage doit faire une telle déclaration. Dans celle-ci, les personnes attestent dans une lettre d'engagement que « les médicaments, objets du courtage, bénéficient d'une autorisation de mise sur le marché centralisée accordée en

⁵⁵ *Lignes directrices du 7 mars 2013 concernant les Bonnes pratiques de distribution en gros des médicaments à usage humain*, J.O.U.E. C 68/1, 8.3.2013.

⁵⁶ *Décret n° 2012-1562 du 31 décembre 2012 relatif au renforcement de la sécurité de la chaîne d'approvisionnement des médicaments et à l'encadrement de la vente de médicaments sur internet*.

⁵⁷ *Décision DG n° 2013-103 du 21 mars 2013 fixant la forme et le contenu de la déclaration des personnes ou entreprises exerçant l'activité de courtage de médicaments prévues à l'article L. 5124-20 du code de la santé publique*, J.O. 16 avr. 2016, p. 6237.

application du règlement CE n° 726-/2004 ou par l'autorité compétente d'un État membre de l'Union européenne» dans lequel ils sont mis sur le marché.

16. Courtage de médicaments et BPDG – Les personnes ou entreprises qui réalisent des activités de courtage (c'est-à-dire sans manipulation de médicaments) sont soumises au respect des dispositions des BPDG publiées par la Commission européenne. Dans le cadre de la mise en œuvre de la Directive 2011/62/UE du 8 juin 2011⁵⁸, la Commission européenne a publié le 8 mars 2013 au Journal officiel de l'Union européenne des lignes directrices concernant les BPDG des médicaments à usage humain. Celles-ci, opposables à compter du 8 septembre 2013, comportent un chapitre 10 qui concerne les courtiers. Les trois dispositions spécifiques énoncées dans ce texte portent tout d'abord sur la mise en place d'un système de qualité, lequel doit comprendre un plan d'urgence qui garantit la mise en œuvre effective de toute action de retrait du marché ordonnée par les autorités compétentes. Celles-ci doivent être immédiatement informées de la mise sur le marché de médicaments soupçonnés d'être falsifiés. L'autre exigence relative aux Bonnes pratiques porte sur la formation d'un personnel compétent, impliqué dans des activités de courtage. Enfin, la troisième disposition inscrite et décrite dans ces Lignes directrices vise la documentation, un outil qui s'avère un élément essentiel du système de qualité. Un document écrit évite les erreurs liées à la communication orale et permet de retracer l'historique des opérations pertinentes qui ponctuent la distribution des médicaments. Les documents sont conservés pendant au moins cinq ans⁵⁹.

17. Transposition en droit français des Lignes directrices de mars 2013 – Conformément aux dispositions de l'article L.5121-5, al. 1 du code de la santé publique, tel que modifié par l'ordonnance n° 2012-1427 du 19 décembre 2012, l'activité de courtage de médicaments doit être réalisée en conformité avec des Bonnes pratiques dont les principes sont définis⁶⁰ par décision du Directeur général de l'ANSM. Dans ce cadre,

⁵⁸ *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*, préc., note 46.

⁵⁹ *Lignes directrices*, préc., note 55, chapitre 4, art. 4.2, al. 6.

⁶⁰ *Loi n° 2011-2012 du 29 déc. 2011*, préc., note 29, art. 5-IV.

l'ANSM a élaboré en février 2014⁶¹ une nouvelle édition du guide des BPDG de médicaments à usage humain, en adaptant les dispositions des lignes directrices européennes (celles du 7 mars 2013) au cadre réglementaire français. Ce guide a été élaboré suivant le modèle européen du guide de Bonnes pratiques de distribution de médicaments à usage humain tel que publié par la Commission européenne en date du 5 novembre 2013. Cette nouvelle édition se substitue à celle introduite par l'arrêté du 30 juin 2000 du ministre en charge de la santé, publié au Bulletin Officiel Solidarité-Santé N° 2000/9 bis. Ce nouveau guide a fait l'objet d'une publication au Bulletin Officiel Spécial du Ministère des Affaires sociales et de la Santé⁶² qui annule le précédent guide publié sous le n° 2000/9 bis – 30 juin 2000). Dans le préambule de ce texte relatif aux BPDG, il est précisé que « Ce guide rappelle les principes fondamentaux essentiels qui doivent être respectés en matière de distribution en gros des médicaments. Il définit un cadre d'organisation générale de toutes les opérations réalisées par les établissements pharmaceutiques effectuant la distribution en gros et **par les personnes exerçant des activités de courtage de médicaments.** »

18. Différences mineures dans le libellé des deux textes – Le texte français concernant les courtiers de médicaments est légèrement différent dans sa formulation par rapport au texte communautaire. Dans le texte français, le législateur fait référence à une obligation de **déclaration** de l'activité pour le courtier alors que le texte communautaire évoque une obligation **d'enregistrement** de l'activité. Autre distinction dans le libellé des lignes directrices : celles-ci précisent que les règles définies dans la directive 2001/83 CE qui s'appliquent aux **grossistes** s'appliquent également aux courtiers alors que dans le texte français il est précisé que les règles qui s'appliquent aux **distributeurs en gros** s'appliquent aux courtiers. Le texte communautaire est plus restrictif car il se réfère qu'à un type d'acteurs de la distribution en gros, les grossistes. Le texte français englobe plutôt tous les acteurs de la distribution en gros de médicaments, à savoir les fabricants, les exploitants, les dépositaires, les grossistes-répartiteurs, les centrales d'achats pharmaceutiques.

⁶¹ *Décision du 20 février 2014 relative aux Bonnes pratiques de distribution en gros de médicaments à usage humain et modifiant l'arrêté du 30 juin 2000*, J.O. 25 mars 2014, texte n° 2.

⁶² N° 2014/9 bis – mai 2014.

B. Champ d'application des Bonnes pratiques au sein des officines de pharmacie et des pharmacies d'usage intérieur

19. Dispensation et préparation des médicaments – Le secteur de l'industrie pharmaceutique n'est pas la seule branche de la profession à être soumis au respect des règles de « Bonnes pratiques ». En effet, au niveau du dernier maillon de la chaîne pharmaceutique, de telles normes régissent la dispensation des médicaments opérée par le pharmacien d'officine et celui exerçant dans une pharmacie d'usage intérieur (PUI) au sein des établissements de santé. Cet acte pharmaceutique accompli par le pharmacien de ville doit être réalisé en conformité avec des Bonnes pratiques dont les principes sont définis par arrêté du ministre chargé de la santé⁶³. Quant aux préparations des médicaments exécutés en milieu officinal, le directeur général de l'Afssaps – nom de l'agence du médicament à l'époque – a rendu une décision fixant les principes des Bonnes pratiques de préparation⁶⁴ (BPP). Il souligne que « les Bonnes pratiques de préparation constituent un texte de référence opposable, destiné aux pharmaciens de ville et aux pharmacies intérieures des établissements de santé, afin de garantir la qualité de leurs préparations pharmaceutiques »⁶⁵. Dans le préambule du guide de Bonnes pratiques, il est précisé que « ces Bonnes pratiques prévoient notamment les modalités de suivi permettant la traçabilité des médicaments ».

20. Les Bonnes pratiques de préparation (BPP) en milieu officinal et en milieu hospitalier – L'article L. 5121-5 du Code de la santé publique dispose que la préparation de médicaments doit être réalisée en conformité avec des Bonnes pratiques. Ce guide de Bonnes pratiques de préparation expose les règles et les principes qui s'appliquent à l'ensemble des préparations, celles-ci étant réalisées dans les établissements disposant d'une pharmacie à usage intérieur (PUI) dûment autorisée (appelées préparations magistrales) ou dans les officines de pharmacie conformément aux textes en vigueur (dénommées préparations magistrales ou officinales⁶⁶). Ces BPP s'appliquent également aux préparations rendues

⁶³ Code de la santé publique, art. L. 5121-5, al. 3 ; *Loi n° 2007-248 du 26 février 2007 portant diverses dispositions d'adaptation au droit communautaire dans le domaine du médicament*, art. 5.

⁶⁴ *Déc. 21 nov. 2007 ; Les Nouvelles pharmaceutiques*, n° 350, déc. 2007, p. 4-5.

⁶⁵ *Les Nouvelles pharmaceutiques*, n° 351, 20 déc. 2007, p. 8.

⁶⁶ Code de la santé publique, art. L. 5121-1, L. 5125-1, L. 5125-1-1, L. 5126-1, L. 5126-2, L. 5126-5, L. 5126-11, R. 5126-8 et R. 5126-9.

nécessaires par les recherches biomédicales, y compris la préparation des médicaments expérimentaux.

Toutefois ce guide ne s'applique pas aux autres produits de santé définis à l'article L. 5311-1 du CSP (par ex. : produits contraceptifs et contraceptifs ; produits sanguins labiles ; les produits cellulaires à finalité thérapeutique). Il ne s'applique pas non plus au déconditionnement de spécialités pharmaceutiques en vue de leur répartition pour une aide à l'administration des médicaments aux patients (en particulier s'agissant de la constitution de semainiers/piluliers). Le guide de Bonnes pratiques de Préparation vise les préparations réalisées en petites séries et destinées à un ou plusieurs malades en cas d'inexistence ou d'indisponibilité d'un médicament soumis à AMM. Par ailleurs, les préparations effectuées en séries faisant intervenir un processus industriel au sens de l'article L. 5121-8 du CSP doivent, par conséquent, répondre aux exigences des BPF des médicaments en vigueur, comme cela a été précisé dans la Décision de l'Afssaps relative aux BPF.

Le terme « pharmacien » utilisé dans ce guide fait référence au pharmacien titulaire d'une officine de pharmacie et au pharmacien assurant la gérance de la pharmacie à usage intérieur ainsi qu'au(x) pharmacien(s) qui en ont reçu et accepté la délégation pour certaines activités désignées.

21. Bonnes pratiques de Dispensation des médicaments par voie électronique Le cadre normatif des Bonnes pratiques de dispensation en milieu officinal ne reçoit application que pour la vente des médicaments par voie électronique. L'arrêté du 20 juin 2013 relatif à ces Bonnes pratiques a été annulé par le Conseil d'État le 15 mars 2015.

22. Encadrement juridique relatif à la vente de médicaments par voie électronique – En France, depuis le 2 janvier 2013, les pharmaciens titulaires d'une officine, les gérants d'une pharmacie mutualiste ou d'une pharmacie de secours minière ont la possibilité de vendre des médicaments par voie électronique. Cette nouvelle pratique de dispenser le médicament est régie par le code de la santé publique aux articles L. 5125-33 et suiv. et R. 5125-70 et suiv. Plusieurs textes ont été adoptés en référence à ce mode particulier de l'achat de médicaments « en ligne ». Le ministère des affaires sociales et de la santé a signé une ordonnance le 19 décembre 2012⁶⁷ relative au renforcement de la sécurité de la chaîne d'approvision-

⁶⁷ Ordonnance n° 2012-1427 relative au renforcement de la sécurité de la chaîne d'approvisionnement des médicaments, à l'encadrement de la vente de médicaments sur internet et à la lutte contre la falsification de médicaments, préc., note 3.

nement des médicaments, à l'encadrement de la vente de médicaments sur internet et à la lutte contre la falsification de médicaments. Prise sur le fondement de la loi du 29 décembre 2011⁶⁸, cette ordonnance a pour objet de consolider la lutte contre les médicaments falsifiés en encadrant les activités de courtage de médicaments et de fabrication et de distribution de matières premières à usage pharmaceutique. Elle prévoit des sanctions pénales en cas de manquement aux nouvelles obligations créées. Le décret du 31 décembre 2012⁶⁹ participe à la prévention de l'introduction de médicaments falsifiés dans la chaîne légale d'approvisionnement, en réglementant la vente par internet de médicaments par les officines de pharmacie. Ce décret est complété par l'arrêté du 20 juin 2013 qui fixe la liste des Bonnes pratiques de dispensation des médicaments par voie électronique.

23. Dispensation au public de médicaments par voie électronique (ou le « commerce électronique ») – On entend par « commerce électronique de médicaments » l'activité économique par laquelle le pharmacien propose ou assure à distance et par voie électronique la vente au détail et la dispensation au public des médicaments à usage humain et, à cet effet, fournit des informations de santé en ligne. Celle-ci ne peut être réalisée qu'à partir d'un site Internet de l'officine de pharmacie. Avant d'activer un site de commerce en ligne de médicaments, ces pharmaciens doivent obtenir l'autorisation de l'Agence régionale de santé (ARS) dont ils dépendent. Une fois autorisés, ils doivent informer l'Ordre national des pharmaciens de la création du site.

24. Médicaments faisant l'objet du commerce électronique – Seuls les médicaments à visée humaine non soumis à prescription obligatoire peuvent être commercialisés en ligne. Par ordonnance du 14 février 2013, le Conseil d'État, statuant en référé, avait ordonné la suspension de l'exécution de l'article L. 5125-34 du code de la santé publique, lequel tel que libellé, autorisait uniquement la vente sur internet « des médicaments de médication officinale qui peuvent être présentés en accès direct au public en officine »⁷⁰. Statuant au fond par arrêt du 17 juillet 2013, le

⁶⁸ *Loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé*, préc., note 29.

⁶⁹ *Décret n° 2012-1562 du 31 décembre 2012 relatif au renforcement de la chaîne d'approvisionnement des médicaments et à l'encadrement de la vente de médicaments sur internet*, préc., note 56.

⁷⁰ Cons. d'Ét., 14 fév. 2013, n° 365459.

Conseil d'État a annulé l'article 7 de l'ordonnance du 19 décembre 2012 en tant que l'article L. 5125-34 ne limite l'interdiction de vente en ligne qu'aux seuls médicaments à prescription obligatoire. Le Conseil d'État a rappelé que le droit communautaire permet aux États membres d'exclure de la vente en ligne uniquement les médicaments à prescription obligatoire.

Extrait de l'arrêt : « En ce qui concerne l'article L. 5125-34 du code de la santé publique : 6. Considérant que l'ordonnance attaquée a créé, au sein du code de la santé publique, un article L. 5125-34 aux termes duquel : « Seuls peuvent faire l'objet de l'activité de commerce électronique les médicaments de médication officinale qui peuvent être présentés en accès direct au public en officine (...). 7. Considérant qu'il résulte du code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (...) que le droit de l'Union européenne ne distingue en vue de l'autorisation de la mise sur le marché des médicaments que deux catégories de médicaments correspondant à ceux soumis à prescription médicale et à ceux non soumis à prescription ; qu'au sein de cette seconde catégorie, le droit français distingue certains médicaments dits de médication officinale (...). 8. Considérant qu'il résulte des dispositions ...que la directive du 8 juin 2011 a insérées dans le code communautaire...que les États membres ne peuvent exclure de la vente à distance au public que les médicaments soumis à prescription. »

Le nouvel article L. 5125-34 du Code de la santé publique est dorénavant libellé en ces termes : « Seuls peuvent faire l'objet de l'activité de commerce électronique les médicaments qui ne sont pas soumis à prescription obligatoire⁷¹ alors que la formulation précédente de cet article, avant l'arrêt du Conseil d'État, était rédigé de la manière suivante : « Seuls peuvent faire l'objet de l'activité de commerce électronique les médicaments de médication officinale qui peuvent être présentés en accès direct au public en officine (...). »

25. Notion de « médicament de médication officinale » – Ces médicaments sont disponibles en accès direct, uniquement dans les pharmacies dans un espace spécialement réservé. Il n'y a pas d'obligation à ce que ces médicaments étiquetés produits de « médication officinale », disponibles dans les pharmacies, bénéficient d'un tel emplacement de vente ;

⁷¹ Modifié par la *Loi n°2014-201 du 24 février 2014 diverses dispositions d'adaptation au droit de l'Union européenne dans le domaine de la santé*, J.O., 25 févr. 2014, p. 3250, art. 4.

la décision de les proposer à la vente sous cette forme appartient au pharmacien. Le terme « médication officinale » désigne les médicaments destinés à traiter des symptômes courants et bénins, pour une durée limitée, sans l'intervention du médecin, avec l'aide du pharmacien, comme par exemple, les douleurs légères ou modérées, la fièvre, le rhume, les maux de gorge, l'herpès labial (bouton de fièvre), le reflux gastro-oesophagien occasionnel, etc. Le directeur général de l'ANSM⁷² fixe la liste des médicaments, dits médicaments de médication officinale, que le pharmacien dans son officine peut présenter en accès direct au public. Cette liste est publiée au Journal officiel⁷³.

26. Règles de Bonnes pratiques de dispensation relative au mode de délivrance et à la quantité maximale dispensée – *L'Arrêté du 20 juin 2013 relatif aux Bonnes pratiques de dispensation des médicaments par voie électronique* précise que les médicaments doivent être présentés de façon objective, claire et non trompeuse. La préparation des commandes ne peut se faire qu'au sein de l'officine dans un espace adapté à cet effet. Le pharmacien assure personnellement la délivrance des médicaments commandés sur son site. Les dispensations sont retranscrites dans le dossier patient à l'aide du logiciel d'aide à la dispensation selon une procédure normalisée. Le commerce électronique ne permet pas l'alimentation du Dossier pharmaceutique (DP) du patient en temps réel. La quantité maximale recommandée ne peut excéder un mois de traitement à posologie usuelle ou à la quantité maximale nécessaire pour les traitements d'épisode aigu. Afin de ne pas inciter à une consommation abusive de médicaments, aucune quantité minimale d'achat ne doit être exigée.

L'arrêté instaure l'obligation de mettre en place un espace privé sécurisé pour le patient recensant les commandes passées et l'intégralité de ses échanges avec le pharmacien. À la lecture de l'article 3.1, al. 2 de l'annexe dudit arrêté (en date du 20 juin 2013), il est précisé que :

« avant la validation de la première commande, le pharmacien a la responsabilité de mettre en ligne un questionnaire dans lequel le patient doit renseigner son âge, son poids, son sexe, ses traitements en cours, ses antécédents allergiques et, le cas échéant, son état de grossesse

⁷² Décret n° 2012-597 du 27 avril 2012 relatif à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, J.O., 29 avr. 2012, p. 7653.

⁷³ Décision du 17 juin 2011 portant modification de la liste des médicaments de médication officinale mentionnée à l'article R. 5121-202 du code de la santé publique, J.O., 8 nov. 2011, p. 18752.

ou d'allaitement. Le patient doit attester de la véracité de ces informations (...) Si le questionnaire n'a pas été renseigné, aucun médicament ne peut être délivré (...) Une actualisation du questionnaire est proposé à chaque commande.»

Les données sont conservées pendant trois ans. Le pharmacien doit respecter les formalités de la loi Informatique et libertés. Enfin, il doit doter son site de moyens techniques lui permettant d'assurer, à tout moment, un échange d'informations interactif personnalisé, approprié et sécurisé avec le patient.

27. Le site de vente, prolongement de l'officine – Dans le préambule de l'arrêté du 20 juin 2013, il est rappelé que le site de vente en ligne est considéré comme le « prolongement virtuel » d'une officine physique et que les Bonnes pratiques (inscrites dans l'arrêté) s'appliquent sans préjudice aux règles déontologiques et professionnelles énoncées dans le code de la santé publique, telles que :

- indépendance professionnelle du pharmacien⁷⁴ ;
- secret professionnel⁷⁵ ;
- absence de diagnostic par le pharmacien⁷⁶ ;
- absence d'incitation à la consommation abusive de médicaments⁷⁷.

Dans le but de préserver l'indépendance professionnelle du pharmacien, la création et l'exploitation du site ne doivent pas être financés par une entreprise produisant ou commercialisant des produits de santé.

Tout site de vente en ligne doit figurer un certain nombre de mentions légales obligatoires. Une série d'informations générales doit être inscrite sur le site de commerce électronique permettant notamment une identification administrative de l'hébergeur et de l'officine. Ainsi conformément aux dispositions de l'article 1.1 de l'annexe de l'arrêté du 20 juin 2013, le site internet comportera, *a minima*, les informations suivantes :

- raison sociale et adresse de l'officine ;
- nom et prénom du (des) pharmaciens(s) ;
- numéro de licence de la pharmacie ;
- dénomination et coordonnées de l'hébergeur du site internet ;

⁷⁴ Code de la santé publique, art. R. 4235-3.

⁷⁵ Code de la santé publique, art. R. 4235-5.

⁷⁶ Code de la santé publique, art. R. 4235-63.

⁷⁷ Code de la santé publique, art. R. 4235-4.

- nom et adresse de l'agence régionale de santé territorialement compétente.

Le site doit également contenir un lien hypertexte vers le site du ministère de la santé et vers celui de l'Ordre national des pharmaciens.

28. Arrêté du 20 juin 2013 annulé par le Conseil d'État – Revirement de situation avec l'arrêt du Conseil d'État rendu 16 mars 2015⁷⁸ qui a annulé l'Arrêté du 20 juin 2013 sur les Bonnes pratiques de dispensation des médicaments par voie électronique. Le Conseil d'État dans ses considérants a jugé que l'arrêté était entaché d'incompétence et qu'il avait été adopté en méconnaissance de certaines règles de procédure⁷⁹. Trois plaignants avaient saisi en juin 2013 le Conseil d'État pour contester cet arrêté, dénonçant un excès de pouvoir du ministre des Affaires sociales et de la santé. Le Conseil d'État leur a donné raison.

29. Points de droit retenus à l'encontre de la compétence du ministre de la santé pour excès de pouvoir et contre certaines règles de procédure – Le Conseil d'État a indiqué que si «la loi avait habilité le ministre à préciser certaines règles de dispensation des médicaments pour le cas particulier où ceux-ci sont vendus sur Internet», celui-ci ne pouvait aller au-delà de cette habilitation en adoptant par arrêté d'autres mesures, et notamment en adoptant des règles techniques (par ex. : règles portant sur la présentation en ligne des produits et leur prix, ou encore des règles relative à la facturation, au droit de rétractation, etc.) qui auraient dû relever du décret.

Le Conseil a considéré également que l'arrêté contenait des «règles techniques» qui auraient dû être notifiées à la Commission européenne, préalablement à leur adoption, conformément à l'article 8 de la directive européenne n° 98-34 du 22 juin 1998, ce qui n'avait pas été fait. Conformément à cette obligation de notification à la Commission européenne, le Conseil d'État s'appuie sur le point 2 de l'article 85 quater du code communautaire relatif aux médicaments à usage humain («Les États membres peuvent imposer des conditions, justifiées par la protection de la santé publique, pour la délivrance au détail, (...) de médicaments offerts à la vente à distance au public au moyen de services de la société de l'information»). En référence à cette disposition le Conseil d'État écrit :

⁷⁸ Cons. d'État, n° 370072, 1^{ère}/6^{ème} SSR.

⁷⁹ «Le Conseil d'État annule l'arrêté ministériel», (2015) 47 *Le Journal de l'Ordre national des pharmaciens* 4.

«Ainsi, il (l'article 85 point 2) comporte des règles techniques au sens de la directive 98/343/CE qui ne sont pas la simple transposition de la directive 2011/62 (...) du 8 juin 2011(...), en ce qui concerne la prévention la prévention de l'introduction dans la chaîne d'approvisionnement légale de médicaments falsifiés, et ne peuvent pas plus être regardées comme des dispositions par lesquelles la France se conformerait «aux actes communautaires contraignants qui ont pour effet l'adoption de spécifications techniques ou de règles relatives au services» au sens de l'article 10 de la directive 98/34/CE; (...) l'arrêté n'a pas l'objet de la procédure de notification prévue par la directive, en méconnaissance de son article 8.» (Les soulignés sont de nous)

Pour ces motifs, le Conseil d'État a jugé que l'arrêté était irrégulier et devait donc être alors annulé.

30. Règles en vigueur suite à l'annulation de l'arrêté du 20 juin 2013 – Dans l'attente d'un nouveau texte portant sur les Bonnes pratiques de dispensation de médicaments par voie électronique, on peut se référer sur deux textes qui encadrent – de manière générale – la dispensation des médicaments sur Internet. Ce sont l'ordonnance du 19 décembre 2012⁸⁰, transposant la directive 2011/62/ UE du 8 juin 2011 et le décret du 31 décembre 2012⁸¹. Ces textes posent quelques principes toujours applicables, notamment celui concernant l'obligation de rattachement du site Internet à une officine de pharmacie ou encore l'obligation d'obtenir une autorisation de l'agence régionale de santé (ARS).

C. Portée juridique des Bonnes pratiques : normes contraignantes évolutives

31. Qualification juridique des Bonnes pratiques – La question est de savoir si ces Bonnes pratiques sont de simples «recommandations» ou, plutôt, des normes s'imposant à l'instar d'un règlement. Pour y répondre, la manière dont sont rédigées les Bonnes pratiques s'avère en fait un indice sérieux. En référence aux «BPF» adoptées en 1978, on constate qu'elles se présentaient sous la forme d'une simple «instruction ministérielle» (celle du 7 juin 1978), sorte de circulaire, adressée aux pharmaciens inspecteurs. Il est évident que le ministre de la Santé aurait pu, à l'époque, recourir au

⁸⁰ Code de la santé publique, art. L. 5125-33 et suiv.

⁸¹ Code de la santé publique, art. R. 5125- 70 et suiv.

pouvoir réglementaire qu'il détenait en vertu de l'article R. 5116 du CSP alors vigueur («des arrêtés du ministre de la Santé publique... fixent les conditions de fonctionnement des établissements visés à l'article 596... notamment celles relatives au contrôle des médicaments»), mais n'a pas voulu utiliser cette voie. Dans un souci de répondre au souhait exprimé par les professionnels de ce secteur, il a préféré opter pour les lignes directrices, relevant ainsi de la simple recommandation.

32. Objectif visé par le recours aux lignes directrices – En fait, la démarche ministérielle qui s'en dégageait était la suivante : un objectif de qualité, donc de résultat, s'imposait aux industriels. Dès lors, les intéressés disposaient d'une grande marge de manœuvre quant aux procédés et moyens pour l'atteindre. Deux options s'offraient aux établissements pharmaceutiques : soit le fabricant se conformait à appliquer le schéma proposé dans les «Bonnes pratiques», soit il recourait à une procédure et moyens qu'il fixait lui-même, à condition d'atteindre l'objectif assigné. Dans un but de lever toute ambiguïté ou incertitude, le ministre écrivait dans l'introduction : «Les domaines scientifique, technique et technologique ne peuvent par nature et en raison de leur évolution constante faire l'objet de règles rigides et absolues. Le document ne doit pas être considéré comme un texte réglementaire». Le recours à la forme d'une instruction ministérielle (ou circulaire) dite «interprétative» était bien, eu égard aux intentions ainsi manifestées, l'instrument adéquat puisque non opposable aux administrés⁸².

33. Garanties et respect des «recommandations» – Un arrêté du 1^{er} octobre 1985⁸³ visait l'article R. 5116 (maintenant abrogé) du code de la santé publique, disposition faisant référence au pouvoir réglementaire du ministre. Or, cet arrêté n'en indiquait pas moins, à son article 1^{er}, que les «conditions dans lesquelles devaient fonctionner les établissements pharmaceutiques (...) afin d'offrir toutes garanties pour la santé publique faisaient l'objet de recommandations du ministre chargé de la santé» étaient publiées au Bulletin officiel du ministère des Affaires sociales et de la Solidarité nationale sous la forme «d'une instruction relative aux BPF et de production pharmaceutique». Insistant sur le caractère de «recommandations», l'article 2 précisait qu'il s'agissait des «objectifs à atteindre»

⁸² Cons. d'Ét. Asuiv., 29 janv. 1954, *Notre-Dame du Kreisker*, RPDA 1954, p. 50, conc. Tricot; René CHAPUS, *Droit administratif général*, 8 éd., Paris, Montchrestien, n° 569 et suiv.

⁸³ J.O. 6 nov. 1985, p. 12860.

dans l'organisation et le contrôle de la fabrication des médicaments. Quant à cette instruction invoquée, elle fut publiée au BO sous le titre « instruction n° 664 du 1^{er} octobre 1985 relative aux BPF et de production pharmaceutiques ».

Puis peu à peu ces Bonnes pratiques allaient avoir une portée juridique plus importante : de simples recommandations, elles adoptèrent d'abord le statut de règlement pour intégrer successivement, par la suite, le cadre législatif, puis déontologique.

1. Cadre réglementaire interne

34. Assise réglementaire – Dans la perspective des directives communautaires à venir et en sorte de conférer un fondement réglementaire indiscutable à un arrêté d'application en matière de « BPF » le décret n° 88-661 du 6 mai 1988⁸⁴ introduisit dans la partie réglementaire du code de la santé publique l'article R. 5115-9, libellé en ces termes : « Les établissements visés à l'article L. 596 doivent se doter de BPF. À cette fin, des recommandations sont énoncées par arrêté du ministre chargé de la santé. » La portée de l'article R. 5115-9 était triple :

- d'une part, il imposait de façon expresse la mise en application de « Bonnes pratiques » dans tout établissement de fabrication ;
- d'autre part, il indiquait avec netteté que les « Bonnes pratiques » avaient le caractère de « recommandations » ;
- enfin, il chargeait le ministre de la santé d'édicter les BPF.

35. Observations – Deux remarques s'imposent. Tout d'abord, bien que cette disposition ait été partiellement modifiée et substituée par l'article R. 5124-54, la décision du 11 décembre 2006⁸⁵ précise, dans son article 2, que les « principes de Bonnes pratiques sont applicables aux établissements pharmaceutiques mentionnés à l'article L. 5124-1 du code de la santé publique », ce qui englobe alors les fabricants, Cette référence aux établissements pharmaceutique sera reprise dans les décisions ultérieures rendues par le directeur général de l'ANSM⁸⁶. D'autre part, le

⁸⁴ J.O. 8 mai 1988, p. 6717.

⁸⁵ J.O. 28 déc. 2006, p. 19767.

⁸⁶ Décisions du 13 janv. 2011 (J.O. 6 mars 2011, p. 4267) et du 4 déc. 2013 (J.O. 7 janv. 2014, p. 183).

pouvoir d'établir des BPF est dorénavant de la compétence du directeur général de l'ANSM et non plus du ministre de la santé⁸⁷.

À la suite de l'adoption du décret du 6 mai 1988⁸⁸, un arrêté du 5 septembre 1989⁸⁹ abrogea celui du 1^{er} octobre 1985 ; il énonçait à son article 1^{er} que « les recommandations mentionnées à l'article R. 5115-9 sont publiées au Bulletin officiel du ministre chargé de la Santé sous forme d'instructions relatives aux Bonnes pratiques et de production pharmaceutiques (BPF) ». Aucune instruction ne fut rédigée par la suite, de sorte qu'on continuât en pratique à se référer à l'instruction n° 664 du 1^{er} octobre 1985.

2. *Cadre législatif interne*

36. Encadrement législatif – L'abrogation en 1996 de l'article L. 600 du CSP⁹⁰ aura permis de franchir une étape importante. Cette disposition, issue de l'ordonnance du 4 février 1959, énonçait à l'époque, que : « Des décrets pris en Conseil d'État précise les conditions d'application des articles L. 596, L. 598 et L. 599 et notamment : « 3° Les conditions générales de fabrication et de vente en gros des produits pharmaceutiques ». Puis une nouvelle formulation de cet article 600⁹¹ était rédigée par contre en ces termes : « La fabrication, l'importation et la distribution en gros de médicaments... doivent être réalisés en conformité avec les Bonnes pratiques dont les principes sont définis par arrêtés du ministre chargé de la Santé ». Ainsi cette disposition, telle que libellée, incluait dorénavant cette référence, voire cette exigence, pour ces établissements de se conforme à des règles de Bonnes pratiques. Un décret subséquent⁹²

⁸⁷ *Infra*, par. 46.

⁸⁸ Préc., note 84.

⁸⁹ J.O. 19 sept. 1989,.

⁹⁰ *Loi n° 96-452 du 28 mai 1996 portant diverses mesures d'ordre sanitaire, social et statutaire, JORF 29 mai, J.O. 29 mai 1996, p. 7912.*

⁹¹ *Loi n° 92-1279 du 8 décembre 1992 modifiant le livre V du code de la santé publique et relative à la pharmacie et au médicament, J.O. 11 déc. 1992, p. 16888.*

⁹² *Décret n° 94-19 du 5 janvier 1994 portant transposition de directives communautaires relatives à la pharmacie et au médicament et modifiant le code de la santé publique, J.O. 9 jan. 994, p. 557.*

a parallèlement fourni une nouvelle rédaction à l'article R. 5115-9⁹³ désormais consacré à l'importation, lequel était formulé en ces termes :

« Les médicaments importés de pays non membres de la Communauté économique européenne doivent faire l'objet en France du contrôle du produit fini prévu au dossier d'autorisation de mise sur le marché. Ce contrôle est effectué par l'importateur. Celui-ci s'assure que les médicaments ont été fabriqués par des fabricants dûment autorisés et soumis à des normes de BPF au moins équivalentes à celles que prévoit l'article L. 600. »

37. Commentaires – Par cette abrogation de l'article 600 du code de la santé publique (CSP), on retirait ainsi leur base légale aux décrets d'application prévus à cet ancien article L. 600, 3^o, notamment les articles R. 5115-6 et suiv., d'une part, et on consacrait en quelque sorte l'existence du pouvoir réglementaire du ministre pour adopter des BPF, d'importation et de distribution en gros, d'autre part. Cette situation a été pérennisée et s'applique encore aujourd'hui. En effet, le dernier alinéa de l'article R. 5124-54⁹⁴ concerne directement les établissements pharmaceutiques assurant l'importation des médicaments ; il renvoie à l'article R. 5124-52 qui précise que ces établissements doivent s'assurer que ces médicaments ont été soumis à des normes de Bonnes pratiques d'au moins équivalentes à celles que prévoit l'article L. 5121-5, c'est-à-dire les Bonnes pratiques dont les principes sont définis (depuis 2012) par décision de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

38. Non respect des Bonnes pratiques – La loi du 26 mai 1996, en abrogeant l'article L. 600 du code de la santé publique, a créé le nouvel article L. 511-2⁹⁵ libellé en ces termes : « La préparation, l'importation et la distribution en gros des médicaments doivent être réalisés en conformité avec des Bonnes pratiques dont les principes sont définis par arrêté du ministre chargé de la santé. » Qu'en est-il alors des « BPF » 1995 qui ont fait l'objet d'un arrêté du 10 mai 1995, ayant pour fondement l'article 600 du CSP⁹⁶ ? Au préalable, avant d'y répondre, il est intéressant de relire l'article premier de cet arrêté qui était rédigé de façon claire et sans

⁹³ Remplacé depuis par l'article R. 5124-54 du Code de la santé publique.

⁹⁴ Ancien article R. 5115-9.

⁹⁵ Devenu depuis l'art. L. 5121-5 à la suite de la refonte portant sur la nouvelle numérotation législative.

⁹⁶ BO 95/2 bis.

ambiguïté : « Les BPF mentionnées à l'article 600 du Code de santé publique auxquelles doivent se soumettre les établissements pharmaceutiques mentionnés à l'article 596 sont décrites en annexe au présent arrêté ». D'ailleurs le Préambule des BPF de 1995 précisait de façon explicite que : « La portée juridique de ces bonnes pratiques s'est ainsi renforcée passant du stade de l'instruction ministérielle (1978) à l'assise législative. » (les soulignés sont de nous)

39. Sanctions prévues – La réponse à cette interrogation est en fait fournie par une disposition inscrite dans le code de la santé publique (avec sa nouvelle numérotation législative administrative). Ainsi l'établissement qui ne s'est pas doté de « Bonnes pratiques » est-il alors en contravention avec la règle posée par l'article L. 511-2⁹⁷. Cette infraction est passible des pénalités prévues à l'article L. 518⁹⁸. Des sanctions sont effectivement prévues si les laboratoires pharmaceutiques ne respectent pas ces règles de Bonnes pratiques. Le nouvel article L. 5421-1 mentionne que « La préparation, l'importation ou la distribution des médicaments sans respecter les Bonnes pratiques (...) est punie de 3 750 euros d'amende » alors que la disposition L. 5121-5 précise que « La préparation, l'importation, l'exportation et la distribution en gros des médicaments doivent être réalisés en conformité avec des Bonnes pratiques dont les principes sont définis par décision de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé ».

Il faut constater que dorénavant cette compétence d'adopter des Bonnes pratiques a été transférée depuis 2005 à l'ANSM, (appelée à l'époque l'Affsaps) retirant cette fonction au ministre chargé de la santé⁹⁹.

3. *Cadre déontologique*

40. Règle déontologique – Le Code de déontologie des pharmaciens¹⁰⁰ fait largement référence à des « Bonnes pratiques ». Ainsi l'article R. 4235-12, alinéa 1^{er} rappelle à cet égard que « Tout acte professionnel doit être

⁹⁷ Devenu depuis L. 5121-5.

⁹⁸ Devenu L. 5421-1.

⁹⁹ *Ordonnance n° 2005-1087 du 1^{er} septembre 2005 relative aux établissements publics nationaux à caractère sanitaire et aux contentieux en matière de transfusion sanguine*, art. 4-VI.

¹⁰⁰ *Décret n° 95-284 du 14 mars 1995 portant code de déontologie des pharmaciens et modifiant le code de la santé publique*.

accompli avec soin et attention selon les règles de Bonnes pratiques correspondant à l'activité considérée». On observe que cette disposition ne précise pas l'autorité compétente pour fixer ces « Bonnes pratiques ». Si l'on considère qu'elles n'ont pas un caractère réglementaire, l'Ordre pourrait en publier en tant que recommandations.

Au demeurant, si l'on admet une sanction pénale en matière d'inobservation des Bonnes pratiques, il n'est pas exclu que des questions délicates soient soulevées. En effet, le respect des dispositions de l'article 7 de la Convention européenne de sauvegarde des droits de l'homme et des libertés fondamentales (CEDH) exige en matière d'infractions le principe de la sécurité juridique, d'une part et celui de la légalité des délits et des peines, d'autre part. Cela a pour effet que l'éventuel contrevenant est alors en mesure de se faire clairement une idée de ce que le législateur a entendu réprimer¹⁰¹. Le caractère très général des règles formulées dans le domaine des Bonnes pratiques et le caractère imprécis de certaines dispositions, n'auraient pas manqué d'être critiqués.

4. Lignes directrices communautaires

41. Directive communautaire du 13 juin 1991 – Une des premières normes communautaires édictées dans le domaine des « Bonnes pratiques » fut la Directive 91/356/CEE du 13 juin 1991 établissant les principes et lignes directrices de BPF pour les médicaments à usage humain¹⁰² prise sur le fondement de l'article 19 bis de la directive 75/319/CEE modifiée. Tous les médicaments à usage humain fabriqués, importés dans l'Union européenne ou ceux destinés à l'exportation doivent être fabriqués en se conformant à ces normes communautaires. Ces textes, estime la Commission, nécessitent d'être « interprétés ». Tel est le but assigné aux lignes « directrices détaillées »¹⁰³. En second lieu, cette directive de 1991¹⁰⁴ impose à tout fabricant de :

- veiller à ce que toutes les opérations de fabrication des médicaments soient menées dans le respect des BPF et en conformité avec leur autorisation de fabrication (art. 4) ;

¹⁰¹ *Cantoni c. France*, n° 17862/91, CEDH.

¹⁰² J.O.C.E. L 193 17 juill. 1991, p. 30.

¹⁰³ *Directive 75/319/CEE*, art. 19 bis.

¹⁰⁴ Qui sera abrogée et remplacée ultérieurement par la *Directive 2003/94/CE du 8 octobre 2003*, préc., note 5.

- veiller à ce que ces dites opérations soient effectuées dans le respect des données d'AMM (art. 5), les fabricants devant «réévaluer régulièrement leurs méthodes de fabrication en fonction des progrès scientifiques» ;
- instaurer et mettre en application «un système d'assurance de la qualité pharmaceutique», lequel est défini comme «l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les médicaments aient la qualité requises pour l'usage auquel ils sont destinés» (art. 2), étant précisé que les BPF sont «l'élément de l'assurance de la qualité qui garantit que les médicaments sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente et selon les normes de qualité adaptées à leur emploi» (art. 2).

42. Portée juridique de la directive – La directive de 2003 – qui a remplacé celle de 1991 – énonce des lignes générales quant au personnel (art. 7) – compétence et qualification, formation à l'assurance de qualité – ; quant aux locaux et au matériel (art. 8) – conçus, adaptés et entretenus de façon adéquate (en particulier mesures destinées à éviter les «contaminations croisées») ; quant à la documentation avec obligations de certains enregistrements (art. 9) – couvrant l'ensemble des processus de fabrication, lot par lot ; quant à la production (art. 10) – selon les instructions et procédures préétablies avec validation de toute modification importante d'un processus de fabrication existant ; quant au contrôle de qualité (art. 11) avec obligation pour tout fabricant de disposer d'un «département de contrôle de la qualité» prévue à l'article 16 de la directive 75/319/CEE «possédant des qualifications requises et indépendantes des autres départements», le département de contrôle possédant, quant à lui, un ou plusieurs laboratoires. Pour l'évaluation des produits finis, la directive prévoit de tenir compte non seulement des résultats analytiques mais encore des autres éléments indispensables : conditions de production, résultats des contrôles en cours de fabrication, examen des documents de fabrication, conformité des produits aux spécifications auxquelles les produits doivent répondre.

D. Contrôle de l'application des Bonnes pratiques

43. Adhésion de la France à la Convention du 8 octobre 1970 – L'Inspection de la pharmacie a été, à l'origine, concernée par l'application des «Bonnes pratiques», notamment celles de «fabrication» (BPF) et de «laboratoire» (BPL). Un progrès substantiel a été réalisé avec l'adoption du projet de loi autorisant l'adhésion de la France à la «Convention

pour la reconnaissance mutuelle des inspections pharmaceutiques », connue sous l'appellation de « Convention PIC » (Pharmaceutical Inspection Convention)¹⁰⁵. Ce texte évite en effet aux entreprises exportatrices de dépendre des inspections auxquelles il est procédé à l'initiative de l'État importateur. Conclue à Genève le 8 octobre en 1970 dans le cadre de l'« Association européenne de libre-échange », ladite convention comprend dix-huit États dont l'Allemagne, la Belgique, l'Italie, le Royaume-Uni et la France (qui l'a ratifiée le 24 septembre 1992 et mise en vigueur le 23 décembre de la même année). Le chapitre premier de ce traité multilatéral présente une série de règles relatives à la mise en place d'un échange mutuel d'informations entre les États signataires. L'article premier est libellé en ces termes :

« Les États Contractants échangent, conformément aux dispositions de la présente Convention, les informations nécessaires à la reconnaissance mutuelle des inspections concernant les produits pharmaceutiques fabriqués sur leurs territoires et destinées à l'importation dans d'autres États Contractants. »

44. Organisme responsable : Agence du médicament et ses appellations successives – Avec la création de l'Agence du médicament en 1993¹⁰⁶, c'est cette dernière qui s'est trouvée plus particulièrement concernée puisqu'elle était en charge de contrôler les établissements de fabrication et d'importation de même que de procéder à la délivrance des AMM. Ainsi l'article L. 567-9 de l'époque¹⁰⁷ du code de la Santé publique mentionnait que les inspecteurs de l'Agence étaient chargés de contrôler notamment :

- Le respect des BPF des médicaments ;
- La conformité aux « Bonnes pratiques de laboratoire » mentionnées à l'article L. 513-1 des essais non cliniques et des établissements où ils sont réalisés.

¹⁰⁵ *Loi n° 92-579 du 1^{er} juillet 1992 autorisant l'adhésion de la France à la convention pour la reconnaissance mutuelle des inspections concernant la fabrication des produits pharmaceutiques*, préc., note 5.

¹⁰⁶ *Loi n° 93-5 du 4 janvier 1993 relative à la sécurité en matière de transfusion sanguine et de médicament*, J.O. 4 janv. 1993, p. 237.

¹⁰⁷ Remplacé par l'article L. 793-10 de la *Loi n° 98-535 du 1^{er} juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme*, et numéroté maintenant L. 5313-1.

Avec l'adoption de la loi n° 98-535 du 1er juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme¹⁰⁸, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (l'Afssaps) a été substituée à l'Agence du médicament¹⁰⁹, qui, elle aussi, a changé de nom (avec de nouvelles compétences) en 2012 suite au scandale sanitaire de l'affaire du Médiateur¹¹⁰. Ses compétences s'étendent outre la fabrication industrielle, à l'exploitation et à l'importation des médicaments mais encore aux activités de vente en gros, de distribution en gros et d'exportation. L'agence dispose d'une Inspection des établissements dont les attributions sont définies à l'article L. 5313-1 et suiv. et s'exercent sur tous les établissements mentionnés à l'article L. 5124-1 et suiv. du code de la santé publique.

II. Le cadre législatif et réglementaire

Depuis 1986 les droits communautaire et français adoptent, modifient, voire abrogent des textes en matière de « Bonnes pratiques ». C'est ainsi que la directive UE n° 92/25/CEE du 31 mars 1992 prévoit dans son article 10 que la Commission publie des lignes directrices concernant les BPDG des médicaments alors que celle du 11 février 2004¹¹¹ énonce des principes de BPL et de contrôle relatifs à leur application pour les essais sur les substances chimiques. Le législateur français a transposé ces deux directives dans son droit interne.

A. Bonnes pratiques de fabrication et de distribution en gros des médicaments et le droit français

1. Bonnes pratiques de fabrication et décision du 11 décembre 2006

45. Transposition en droit interne – L'arrêté du 10 mai 1995 relatif aux BPF a fait l'objet de nombreuses modifications afin notamment de transposer en droit interne certaines directives communautaires concernant les Bonnes pratiques. Retenons, pour information, la directive

¹⁰⁸ *Id.*

¹⁰⁹ Anciens art. L. 793-1 et suiv. devenus art. L. 5311-1 et suiv.

¹¹⁰ *Loi n° 2011-2012 du 29 déc. 2011*, préc., note 29.

¹¹¹ *Directive n° 2004/10/CE*, J.O.U.E., L 50/44, 20.2.2004.

2003/94/CE du 8 octobre 2003 établissant les principes et lignes directrices de BPF concernant les médicaments à usage humain et celle du 8 avril 2005¹¹². Un rappel des principaux thèmes présentés dans ce texte permet de saisir toute l'importance de cet arrêté qui a été abrogé en 2006 par une décision administrative de l'Afssaps.

46. Arrêté de 1995 et les BPF – Le ministre chargé de la santé a pris, conformément aux dispositions de l'article 600¹¹³, un arrêté du 10 mai 1995¹¹⁴ précisant que les « Bonnes pratiques » auxquelles devaient se soumettre les établissements pharmaceutiques de fabrication mentionnés à l'article L. 596¹¹⁵ sont décrites en annexe audit arrêté, entré en vigueur le 15 juin 1995. Ces BPF ont été élaborées par l'Agence du médicament. Elles concernent les médicaments à usage humain ainsi que des produits dits « assimilés » énumérés à l'article L. 658-11¹¹⁶ (ex. insecticides, acaricides). Ce faisant, l'Agence a préparé cette édition en transcrivant dans le droit interne français le Guide européen des BPF daté de janvier 1992¹¹⁷. Ainsi l'édition 1995 comportait des chapitres portant sur des points tels que : « Gestion de la qualité » (1) ; « Personnel » (2) ; « Locaux et matériel » (3) ; « Documentation » (4) ; « Production » (5) ; « Contrôle de la qualité » (6) ; « Fabrication et analyse en sous-traitance » (7) ; « Réclamations et rappels de médicaments » (8) ; « Auto-inspection » (9). Le rôle des Bonnes pratiques était analysé de la manière suivante (voir point 1.3 du chapitre 1) :

Les BPF des médicaments constituent un des éléments de l'assurance de la qualité ; elles garantissent que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente et selon les normes de qualité adaptées à leur emploi et requises par l'autorisation de mise sur le marché. Les BPF s'appliquent à la fois à la production et au contrôle de la qualité.

47. Lignes directrices – À ces rubriques générales s'ajoutaient un certain nombre de « lignes directrices particulières » qui portaient notam-

¹¹² Directive 2005/28/CE fixant les principes et les lignes directrices détaillées relatifs à l'application de Bonnes pratiques cliniques en ce qui concerne les médicaments expérimentaux à usage humain, préc., note 31.

¹¹³ Abrogé en 1996. *Supra*, par. 38.

¹¹⁴ BO n° 96/2 bis.

¹¹⁵ Devenu art. L. 5124-1 du Code de la santé publique.

¹¹⁶ Devenu art. L 5136-1.

¹¹⁷ Directive 91/356/CEE du 13 juin 1991, J.O.C.E., 17 juil. 1991, p. 30.

ment sur la fabrication : « Fabrication de médicaments biologiques à usage humain » (chapitre 6) ; « Fabrication des médicaments à base de plantes » (8) ; « Fabrication de médicaments dérivés du sang ou du plasma humain » (10) ; « Fabrication de médicaments destinés à des essais cliniques » (11) ; « préparations homéopathiques » (12). L'édition 1995 intégrait – tel qu'il était souligné dans son « préambule » – les nouvelles dispositions du code de la santé publique relatives à la circulation des médicaments. Plus particulièrement le point 2.3 du chapitre 2 intitulé « Personnel » a été modifié, étant indiqué que les postes clés comprenaient ceux du pharmacien responsable, de chef du département de production et de chef du département de contrôle de la qualité. On relèvera également la place faite à la « personne qualifiée » (désignée « déléguée » en France) chargée de la libération des lots.

48. Décision du 11 décembre 2006 et les BPF – L'article L. 5121-5 du code de la santé publique précise que la fabrication des médicaments doit être réalisée en conformité avec les BPF dont les principes sont définis par une décision¹¹⁸ de l'Afssaps (devenue en 2012 l'ANSM). L'Agence s'assure que les normes communément admises en matière de sécurité, de qualité et d'efficacité soient respectées. Un système d'autorisation de fabrication garantit que les médicaments sont fabriqués par des établissements pharmaceutiques titulaires d'une telle autorisation et dont les activités font l'objet d'inspections régulières des services compétents de l'ANSM. Les principes des BPF et les lignes directrices s'appliquent à toutes les opérations requérant l'autorisation prévue à l'article L. 5124-3 (« l'ouverture d'un établissement pharmaceutique, quelle que soit son activité, est subordonnée à une autorisation délivrée par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé »). Ils sont aussi applicables à tous les autres procédés de fabrication pharmaceutique en série, de même, le cas échéant, qu'à l'activité de distribution en gros.

Plusieurs fois modifiés¹¹⁹, les principes de BPF sont définis en conformité avec les dispositions annexées à cette décision. Ce guide de

¹¹⁸ Ordonnance n° 2005-1087 du 1^{er} septembre 2005, préc., note 28, art. 4-VI.

¹¹⁹ Arrêtés des 18 déc. 1997 [J.O. 7 janv. 1998], 22 avr. 2002 [J.O. 2 mai 2002], 10 août 2004 [J.O. 24 août 2004] et la décision administrative du 26 mai 2006 [J.O. 30 mai 2006]), l'arrêté de 1995 a été abrogé par la décision du 11 décembre 2006 (J.O. 28 déc. 2006) rendue par le directeur général de l'agence du médicament (l'Afssaps, à l'époque).

BPF¹²⁰ est constitué en neuf chapitres, en tête desquels figure un paragraphe intitulé «Principe». C'est ainsi qu'au chapitre premier portant sur la «gestion de la qualité», le principe portant sur ce point est formulé en ces termes :

«Le pharmacien responsable de l'établissement de fabrication doit fabriquer des médicaments adaptés à l'emploi, répondant aux exigences du dossier d'autorisation de mise sur le marché et n'exposant les patients à aucun risque lié à des carences en matière de sécurité, de qualité ou d'efficacité. (...), l'entreprise doit posséder un système d'assurance de la qualité bien conçu, correctement mis en œuvre effectivement contrôlé, système qui inclut le concept de BPF (...). Ce système doit bénéficier d'une documentation complète et être dirigé avec efficacité. Chaque poste du système d'assurance de la qualité doit être doté de personnel compétent et en nombre suffisant. (...)»

49. Notion «Assurance de la qualité» – Cette notion, décrite dans le chapitre premier du guide, est un concept qui couvre tout ce qui peut influencer la qualité d'un produit. Elle représente l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les médicaments et les médicaments expérimentaux fabriqués sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés. C'est ainsi qu'un système «d'assurance de la qualité» approprié à la fabrication des médicaments doit pouvoir garantir notamment que : les médicaments sont conçus et développés en tenant compte des exigences des BPF et des BPL et que – les opérations de production et de contrôle sont clairement décrites et les BPF adoptées

50. Portée des BPF – Les BPF s'appliquent à la fois à la production et au contrôle de la qualité. Le contrôle concerne l'échantillonnage, les spécifications, le contrôle ainsi que les procédures d'organisation et de documentation qui garantissent que les analyses nécessaires et appropriées ont été réellement effectuées. Comme il est décrit au point 1.3 du chapitre premier, les exigences de base de BPF concernent particulièrement les points suivants : tout procédé de fabrication est clairement défini et revu systématiquement à la lumière de l'expérience ; il doit être démontré que le procédé est capable de produire de façon répétée des médicaments répondant à leurs spécifications ; tous les moyens nécessaires à la mise en œuvre des BPF sont fournis comprenant notamment un personnel qualifié ; des locaux convenables et suffisamment spacieux ; des produits, récipients et étiquettes corrects ; des dossiers de fabrication

¹²⁰ BO, n° 2007/1 bis.

et notamment de distribution (commerce en gros) sont établis en vue de retracer l'historique complet d'un lot ; ils sont rédigés de façon claire et restent facilement accessibles.

Aux questions d'ordre général concernant les BPF, ont été ajoutées des lignes directrices particulières apportant des éléments complémentaires dans certains domaines d'activités plus spécifiques. Certains types de fabrications sont concernés par plusieurs lignes directrices particulières (ex. : la ligne directrice particulière sur les préparations stériles sur les médicaments radio-pharmaceutiques ou les médicaments biologiques).

51. Pouvoirs du directeur de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) – Les attributions de l'agence du médicament sont définies à l'article L. 5311-1 du code de la santé publique ; elle est chargée notamment de l'application des lois et règlements relatifs à la fabrication des médicaments à usage humain et des produits mentionnés à l'article L. 5124-6. Le point 1^{er} de l'article 73 de la *loi n°2004-1343 du 9 décembre 2004 de simplification du droit* a autorisé le gouvernement à prendre par ordonnance, conformément à l'article 38 de la Constitution, toutes mesures pour préciser, harmoniser et compléter les dispositions relatives aux différents établissements publics nationaux à caractère sanitaire « notamment en modifiant, en tant que de besoin, l'étendue ou la répartition de leurs compétences et de leurs moyens d'action et en harmonisant les pouvoirs des directeurs dans les établissements ayant des missions de veille, de régulation ou de sécurité sanitaire »¹²¹.

C'est à ce titre que les articles 4 à 9 de l'*ordonnance n° 2005-1087 du 1^{er} septembre 2005 relative aux établissements public nationaux à caractère sanitaire* ont octroyé certaines compétences à l'Afssaps (nom de l'agence à l'époque) notamment en matière d'élaboration des Bonnes pratiques. En effet, alors que celles-ci étaient arrêtées par le ministre en charge de la santé sur proposition de l'Afssaps, elles font désormais l'objet d'une décision du directeur général de cette agence sanitaire. Ainsi, dans ce cadre de sa compétence, il a élaboré une nouvelle édition du guide des BPF. Cette version actualisée se substitue à celle du Bulletin officiel Solidarité Santé n° 98/5 bis. Ce guide est régulièrement révisé. Il le fut successivement en 2011 et en 2014.

¹²¹ Préambule de la décision du 11 déc. 2006, BO n° 2007/bis, fascicule spécial, Bonnes pratiques de fabrication.

52. Refonte en 2011 du Guide des BPF – Une nouvelle version des BPF des médicaments à usage humain a été refondue et publiée par décision du directeur général de l’Afssaps (devenue l’ANSM) du 13 janvier 2011¹²². Son annexe a été publiée au BO n° 2011/8 BIS du Ministère du Travail, de l’Emploi et de la Santé en juillet 2011. Cette refonte a consisté en la réunion en un document unique de l’ensemble des BPF des médicaments (Partie I), telles que figurant dans la décision du 24 juillet 2009 et des substances actives utilisées comme matières premières¹²³ dans les médicaments mentionnées dans la décision du 6 juillet 2007 (Partie II).

Les principes de BPF de la partie I, lesquels sont annexés à la *décision du 13 janvier 2011 relatives aux BPF*¹²⁴, sont applicables aux établissements pharmaceutiques mentionnés à l’article L. 5124-1 du code de la santé publique. Ils s’appliquent également aux opérations d’approvisionnement, de conditionnement, d’étiquetage et de stockage de médicaments expérimentaux¹²⁵. Quant aux principes de BPF de la partie II, ils sont applicables aux établissements se livrant à la fabrication des substances actives entrant dans la composition des médicaments, y compris lorsqu’il s’agit de reconditionnement et de ré-étiquetage en vue de leur distribution¹²⁶.

La décision du 6 juillet 2007 relative aux BPF des substances actives et celle du 24 juillet 2009 relative aux BPF sont abrogées par la décision du 13 janvier 2011. Cette édition des BPF 2011 se substitue à celle du 24 juillet 2009 publiée au bulletin Officiel Santé et Sports n° 2009 bis.

53. Adoption en 2014 d’une nouvelle édition du guide des BPF – 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’ANSM. C’est dans ce cadre que l’ANSM a élaboré en 2014 une nouvelle édition du guide des BPF, qui se substitue à celle introduite par décision du 13 janvier 2011¹²⁷, qui a donc été abrogée par celle du

¹²² J.O. 6 mars 2011, p. 4267.

¹²³ *Infra*, par. 61.

¹²⁴ Préc., note 122.

¹²⁵ Code de la santé publique, art. L. 1121-13.

¹²⁶ Code de la santé publique, art. L. 5138-1.

¹²⁷ Préc., note 122.

4 janvier 2013, adoptée par le directeur général de l'ANSM. Comme il précisé dans le Préambule, « ce guide a été élaboré suivant le modèle européen du guide de BPF de médicaments à usage humain et vétérinaire tel qu'édicté par la Commission Européenne afin d'en respecter la numérotation des chapitres et des annexes ».

Il est utilisé dans ce guide, de manière répétée l'expression « personne qualifiée ». Elle doit être alors considérée 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.

54. Architecture et contenu du guide 2014 – La Commission européenne a adopté une directive¹²⁸ établissant les principes et lignes directrices des BPF pour les médicaments à usage humain. Les lignes directrices particulières conformes à ces principes sont publiées dans le guide des BPF. Celui-ci est destiné à servir de référence lors de l'évaluation des demandes d'autorisation de fabrication et lors de l'inspection des fabricants de médicaments. Les principes des BPF et les lignes directrices particulières s'appliquent à toutes les opérations requérant des autorisations¹²⁹ et aux procédés de fabrication pharmaceutique, tels ceux, par exemple, mis en œuvre dans les établissements de santé.

Le guide 2014, comparativement aux versions précédentes, comporte non plus deux mais trois parties, complété par une série d'annexes¹³⁰. La partie I présente les principes BPF applicables à la fabrication des médicaments alors que la Partie II s'applique aux substances actives utilisées comme matières premières. Quant à la Partie III, celle-ci regroupe des documents relatifs aux BPF qui clarifient certaines attentes réglementaires. Ceux-ci ne sont pas des annexes aux principes des BPF, tels qu'établis dans la directive 2003/94/CE. L'objectif de la Partie III doit être considéré comme une source d'information. Les détails relatifs à leur mise en application sont décrits dans chacun des documents. En d'autres termes, cette partie III porte sur **la Gestion du risque qualité (ICH Q9)**, laquelle peut non seulement s'appliquer à l'environnement de production, mais également au développement pharmaceutique et à l'élaboration de la partie qualité des dossiers d'autorisation de mise sur le marché.

¹²⁸ Préc., note 5.

¹²⁹ Voir art. 40 *Dir. 2001/83/CE*, préc., note 41, et art. 13 *Dir. 2001/20/CE*, préc., note 33, tels qu'ils ont été amendés.

¹³⁰ BO *Spécial Ministère des Affaires sociales et de la Santé*, n° 2014/1 bis.

55. Création de la Conférence Internationale sur l'harmonisation – La Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des produits pharmaceutiques à usage humain (ICH = International Conference on Harmonisation) est unique ; elle réunit les autorités de réglementation et l'industrie pharmaceutique pour discuter des aspects scientifiques et techniques de l'enregistrement des médicaments. «La naissance d'ICH a eu lieu lors d'une réunion en avril 1990 à Bruxelles. Les représentants des organismes de réglementation et des associations d'industrie pharmaceutique d'Europe, du Japon et des USA se sont réunis pour projeter une conférence internationale d'harmonisation et pour discuter également des implications d'ICH»¹³¹.

Les nouvelles approches de la qualité, promues par ICH **Q8** (développement pharmaceutique, technologie analytique des procédés, qualité par conception, espace de conception), **ICH Q9 (gestion du risque qualité)**, et **ICH Q10** (système qualité pharmaceutique) sont destinées à permettre une meilleure maîtrise des risques tout au long du cycle de vie d'un médicament, tout en augmentant les performances et en optimisant les systèmes de management de la qualité des entreprises pharmaceutiques. Les BPF s'adaptent régulièrement à ces évolutions progressives.

56. L'objet de la Partie III et la gestion du risque qualité – Il existe en fait peu d'exemples de l'utilisation de la gestion du risque qualité dans l'industrie pharmaceutique ; ils sont limités et ne sont pas représentatifs des possibilités offertes par la gestion du risque qualité. Ainsi en ce qui concerne les produits pharmaceutiques, bien que la diversité des parties prenantes soit large (à savoir, les patients, les professionnels de santé, ainsi que les autorités politiques et l'industrie), la priorité est donnée à la gestion du risque qualité, limitée à la protection du patient. La fabrication et l'utilisation d'un médicament entraînent nécessairement un certain degré de risque. Le risque qualité n'est qu'un des éléments du risque global. Il est important de comprendre que la qualité du produit doit être maintenue pendant tout le cycle de vie du produit, afin que les spécifications importantes pour la qualité du médicament restent conformes à celles déterminées lors des études cliniques. Bref :

«l'objet du présent document est de proposer une approche systématique de la gestion du risque qualité. Il sert de base ou de document

¹³¹ Voir Adib BENFEDDOUL, *Les normes ICH d'enregistrement des médicaments : élément d'un schéma d'efficience pour les pays en développement*, thèse de doctorat, Université Bordeaux-2, 2003, p. 9.

ressource indépendamment des autres documents qualité ICH tout en les étayant, et complète les pratiques, exigences, normes et lignes directrices qualité en vigueur dans l'industrie pharmaceutique et dans le domaine réglementaire. Il fournit en particulier des indications sur les principes et sur certains outils de gestion du risque qualité pouvant permettre une prise de décision plus efficace et cohérente, à la fois par les autorités compétentes et par l'industrie (...)»¹³².

57. Les BPF et les médicaments à base de plantes Une section (Annexe 7) est consacrée à la fabrication des médicaments à base de plantes dans l'édition 2014 du guide des BPF¹³³. Elle reprend substantiellement les dispositions écrites dans l'édition précédente, abrogée¹³⁴. À cause de leur nature complexe, le contrôle des matières premières, le stockage et le traitement de ces produits revêtent une importance particulière dans la fabrication des médicaments à base de plantes. La matière première mise en œuvre pour la fabrication d'un médicament à base de plante peut être une plante médicinale, une substance végétale ou une préparation à base de plantes. C'est ainsi que la substance végétale doit être de qualité appropriée et des données justificatives doivent être fournies au fabricant du médicament/préparation à base de plantes.

58. Points relatifs à la fabrication soumis au respect des Bonnes pratiques – Cette annexe concernant les BPF dans ce secteur d'activité pharmaceutique bien particulier nous renvoie à des points essentiels que le fabricant doit respecter. Ils sont au nombre de trois :

- **les locaux et le matériel** : les substances végétales doivent être stockées dans des zones séparées. La zone de stockage doit disposer d'un équipement de protection contre l'entrée d'insectes ou d'autres animaux (ex. les rongeurs). Quant au matériel, les équipements utilisés au cours de la fabrication doivent être compatibles avec le solvant d'extraction afin d'empêcher toute libération ou absorption indésirable de substance susceptible d'avoir un impact sur le produit ;
- **la qualité de la documentation** : les fabricants de médicaments à base de plantes doivent s'assurer qu'ils n'utilisent que des matières

¹³² Voir Introduction, Partie III, Bonnes pratiques de fabrication, BO n° 2014/I bis, p. 240.

¹³³ BO 2011/8 bis, publié en mars 2014, qui a abrogé celle de 2011.

¹³⁴ BO n° 2011/8 bis, publiée en juillet 2011.

premières d'origine végétale fabriquées conformément aux BPF et aux dossiers d'autorisation de mise sur marché ou aux enregistrements. Afin de répondre aux exigences relatives aux spécifications dans le chapitre 4 (« Documentation ») du guide des BPF, la documentation pour les substances végétales /préparation à base de plantes doit comporter notamment le nom scientifique de la plante, les données sur la source de la plante (pays ou région d'origine), la partie utilisée de la plante, les contrôles pour détecter les éventuelles contaminations fongiques ou microbiennes ;

- **le contrôle de la qualité** : étant donné que les plantes médicinales sont par nature hétérogènes, leur échantillonnage doit être réalisé avec un soin particulier par du personnel possédant l'expertise nécessaire. C'est ainsi que les personnes responsables du contrôle de la qualité doivent détenir une expertise et une expérience scientifiques au regard des substances végétales et/ou des médicaments à base de plantes « afin de pouvoir procéder aux tests d'identification et de déceler les cas d'altération, la présence d'une croissance fongique, les infestations »¹³⁵.

2. *Bonnes pratiques de fabrication des matières premières à usage pharmaceutique et décret du 5 février 2008*

59. Normes en matière de fabrication et de distribution en gros de matières premières – La France a manifesté le souci de se doter de normes concernant la fabrication et la distribution en gros de matières premières à usage pharmaceutique qui ne relèvent pas du monopole pharmaceutique. Ce texte de nature législative a fait l'objet des dispositions des articles L. 5138-1 à L. 5138-4. Ayant institué une obligation de déclaration de ces activités au directeur général de l'Afssaps (appelée dorénavant l'ANSM), la loi¹³⁶ exige que les matières premières concernées « répondent aux spécifications de la pharmacopée quand elles existent, et qu'elles soient « fabriquées et distribuées en conformité avec des Bonnes pratiques » dont les principes sont définis par le directeur général de l'ANSM, après avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments »¹³⁷. En outre, tout établissement de fabrication ou de distribution

¹³⁵ Voir Bonnes pratiques de fabrication, Annexe 7, point 15, BO 2014/1 bis, p. 101.

¹³⁶ *Loi n° 2007-248 du 26 févr. 2007*, préc., note 63.

¹³⁷ Code de la santé publique, art. L. 5138-3, al. 1.

de matières premières à usage pharmaceutique « peut demander à l'agence de certifier qu'il respecte ces Bonnes pratiques »¹³⁸.

60. Décret n° 2008-109 du 5 février 2008 – Ce décret précise les modalités de déclaration des activités de fabrication, d'importation et de distribution des matières premières à usage pharmaceutique (MPUP). Il fixe la procédure de délivrance et de fin de validité du certificat de conformité aux BP. Il prévoit en outre des sanctions pénales (amendes prévues pour les contraventions de la 5^e classe) pour les personnes physiques et morales qui ne respecteraient pas ces dispositions¹³⁹. Il introduit enfin la possibilité pour les fabricants de médicaments de sous-traiter aux fabricants de MPUP tout ou partie des contrôles de ces matières premières, tels que prévus dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché ou d'enregistrement à l'exception de l'identification de celle-ci, dans un contrat écrit fixant, conformément aux Bonnes pratiques prévues à l'article L. 5121-5 CSP, leurs obligations respectives. Dans ce cas, le fabricant en informe l'ANSM afin que celle-ci soit en mesure de vérifier que le laboratoire sous-traitant possède la compétence et les moyens suffisants¹⁴⁰.

61. Délivrance d'un certificat de conformité – Un certificat de conformité aux BPF est délivré à la suite d'une inspection de l'établissement si les Bonnes pratiques sont respectées¹⁴¹. La demande d'un tel certificat est adressée à l'ANSM. Cette attestation, si émise, doit être délivrée dans les 90 jours suivant l'inspection. Le silence gardé à l'issue de ce délai vaut décision de refus du certificat¹⁴². Ce modèle de certificat de conformité est établi par l'ANSM en coopération avec l'Agence européenne des médicaments¹⁴³. La délivrance d'une telle attestation par l'ANSM témoigne qu'une inspection a été réalisée dans l'établissement et qu'aucun risque sérieux pour la santé publique n'a été constaté à la

¹³⁸ *Id.*, art. L. 5138-4, al. 2.

¹³⁹ Voir art. 19 du *Décret n° 2008-109 du 5 février 2008 relatif aux insecticides et acaricides, aux aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales et aux matières premières à usage pharmaceutique et modifiant le code de la santé publique (dispositions réglementaires)* (R. 5438-1 à R. 5438-4 du Code de la santé publique).

¹⁴⁰ Code de la santé publique, art. R. 5124-47, al. 3.

¹⁴¹ *Id.*, art. L. 5138-3 et 4.

¹⁴² Code de la santé publique, art. R. 5138-3.

¹⁴³ *Id.*, art. L. 5138-4, al. 3.

date du passage des inspecteurs. Cela confirme que l'établissement à respecter ces Bonnes pratiques.

Cependant si la vérification faite par les autorités compétentes fait apparaître que la fabrication effectuée dans le cadre de la distribution d'une matière première à usage pharmaceutique (MPUP) ne respecte pas les Bonnes pratiques, l'établissement contrevenant doit en informer immédiatement les fabricants de médicaments ayant dans la composition de ces derniers une telle matière première¹⁴⁴. Conformément aux dispositions de l'article R. 5138-6 du CSP, l'ANSM transmet à l'Agence européenne des médicaments (AME), pour enregistrement dans la banque de données communautaires, les certificats de BPF qu'elle délivre. Une information similaire est également communiquée à cette agence même lorsque l'inspection a révélé que les BPF n'ont pas été respectées.

62. Définition de « matière première à usage pharmaceutique » (MPUP) – Le code de la santé publique définit à son article L. 5138-2 les MPUP comme étant les éléments constitutifs du médicament, à savoir : la ou les substances actives (SA), le ou les excipients et les éléments de mise en forme pharmaceutique destinés à être utilisés chez l'homme (...) ou à leur être administrés. Cette même disposition prévoit une présomption d'usage pharmaceutique pour les matières premières cédées aux personnes qui préparent et fabriquent des médicaments. Ainsi dans la mesure où une MPUP est destinée à entrer dans la composition d'un médicament, toute matière première cédée à un établissement pharmaceutique (tel que défini à l'article L. 5124-1 du CSP), à une pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé ou à une officine de pharmacie, est présumée être à usage pharmaceutique. En conséquence, une matière première doit être considérée, identifiée et traitée comme telle dès lors qu'elle répond soit à la définition, soit à la présomption d'usage pharmaceutique.

63. Déclaration et dossier descriptif – La Direction de l'inspection et des établissements, un des organes de l'ANSM, a publié en septembre 2008 une note explicative portant sur les articles L. 5138-1 à L. 5138-5 du code de la santé publique. Ce document apporte un éclairage sur les différentes dispositions prévues par les textes en application des articles législatifs insérés dans le chapitre VIII du titre III relatif aux matières premières à usage pharmaceutique (MPUP). Trois thèmes majeurs sont développés dans ce document.

¹⁴⁴ *Id.*, art. R. 5138-5.

Ainsi toute entreprise dont l'établissement principal est situé sur le territoire national ayant une activité de fabrication, d'importation ou de distribution de MPUP¹⁴⁵ est tenu d'effectuer impérativement la procédure de déclaration auprès de l'ANSM. Cette obligation a pour objectif principal de recenser tous les établissements en France qui ont ce genre d'activités destinées à être utilisées par la suite par des établissements pharmaceutiques de fabrication industrielle ou encore par des pharmacies d'officine¹⁴⁶. Le fait pour un fabricant d'exercer son activité, telle que décrite à l'article L. 5138-2 du CSP (fabriquer des matières premières à usage pharmaceutique pour la fabrication d'un médicament) sans être déclaré auprès de l'ANSM est passible d'une amende prévue pour les contraventions de la cinquième classe¹⁴⁷.

64. MPUP et BPF – Eu égard au dispositif prévu par la loi¹⁴⁸, les établissements pharmaceutiques ayant comme activité la fabrication de médicament utilisent, en tant que matières premières à usage pharmaceutique, des substances actives fabriquées et distribuées en respectant des Bonnes pratiques dont les principes sont définis – conformément au droit communautaire – par décision de l'Afssaps. La décision du 6 juillet 2007 a repris les dispositions du guide européen des BPF.

3. Bonnes pratiques de fabrication des substances actives

65. Décision administrative de l'Afssaps du 6 juillet 2007 – Il y eut en France, depuis 1987, plusieurs éditions publiées relatives aux BPF. Historiquement l'un des textes de référence majeurs concernant les «*BPF des substances actives*» a été celui adopté par le directeur général de l'Afssaps dans sa décision rendue le 6 juillet 2007¹⁴⁹. Par ce texte, on a ainsi intégré en droit national, conformément à l'article L. 5138-3 du code de la santé publique, issu de la *loi n° 2007-248 du 26 février 2007*

¹⁴⁵ *Id.*, art. L. 5138-2.

¹⁴⁶ *Décision du 8 avril 2008 relative au dossier descriptif de l'activité de fabrication, d'importation ou de distribution de matières premières à usage pharmaceutique prévu aux articles L. 5138-1 et L. 5138-2 du code de la santé publique*, J.O., 29 avr. 2008, p. 7131.

¹⁴⁷ Code de la santé publique, art. R. 5438-1.

¹⁴⁸ *Id.*, art. L. 5138-3.

¹⁴⁹ BO Ministère de la Santé, n° 2007/8, J.O. 1^{er} août 2007, p. 12937.

portant diverses dispositions d'adaptation au droit communautaire dans le domaine du médicament¹⁵⁰, les dispositions de la partie II du guide européen des BPF intitulée «Exigences fondamentales pour les substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments». Cette partie II est elle-même issue du guide ICH Q7 élaboré par la Conférence internationale d'harmonisation (ICH). Cette dernière a subi des modifications. En effet, cette partie II du guide européen a introduit de nouvelles dispositions relatives à la gestion du risque qualité : c'est ainsi que la ligne directrice 20 des BPF (correspondant au guide ICH Q9 relatif à la gestion du risque qualité) en explicite la mise en œuvre ; elle réunit en un seul document l'ensemble des BPF applicables aux médicaments à usage humain (Partie I) et aux substances actives (Partie II).

La décision relative aux BPF des substances actives du 13 janvier 2011 et son annexe¹⁵¹ a remplacé la décision du 6 juillet 2007¹⁵² et son annexe¹⁵³. Puis la décision du 4 décembre 2013 relative aux Bonnes pratiques signée sous l'autorité du directeur générale de l'ANSM a abrogé et remplacé celle du 13 janvier 2011. Par cette décision, il a été décidé que :

«[L]es principes de Bonnes pratiques de fabrication de la partie II, tels qu'annexés à la présente décision, sont applicables aux établissements mentionnés à l'article L. 5138-1 du code de la santé publique, se livrant à la fabrication des substances actives entrant dans la composition des médicaments, y compris lorsqu'il s'agit de reconditionnement et de ré-étiquetage en vue de leur distribution.» (art. 3)

66. Objectif général de ces Bonnes pratiques – Ces Bonnes pratiques sont destinées à fournir un guide lors de la fabrication des substances actives sous un système approprié de *management* de la qualité¹⁵⁴. Elles sont destinées à apporter une aide pour s'assurer que les substances actives sont conformes aux exigences de qualité et de pureté qu'elles prétendent ou sont censées avoir. Ces Bonnes pratiques s'appliquent à la fabrication des substances actives entrant dans la composition des médicaments à usage humain. Le point 19 de ces Bonnes pratiques précise

¹⁵⁰ Préc., note 63.

¹⁵¹ BO 2011/8 bis, fascicule spécial, partie II.

¹⁵² J.O. 1^{er} août 2007, p 12937.

¹⁵³ BO n° 2007/8, août 2007.

¹⁵⁴ Voir art 1.1. de l'annexe de la décision du 6 juill. 2007, préc., note 152.

que des concepts de BPF doivent être appliqués à la production des substances actives utilisées en essais cliniques avec un mécanisme adapté d'approbation de chaque lot. Enfin ajoutons que la fabrication des substances actives est définie comme étant « toutes les opérations de réception des matières, de production, de conditionnement, de reconditionnement, d'étiquetage, de ré-étiquetage, de contrôle de la qualité, de délibération, de stockage et de distribution des substances actives ainsi que les contrôles qui y sont associés »¹⁵⁵.

4. *Bonnes pratiques de distribution en gros des médicaments et l'arrêté du 30 juin 2000*

67. Apport de la directive communautaire du 31 mars 1992 – Aux fins de la directive 92/25 du 31 mars 1992 concernant la distribution en gros des médicaments à usage humain¹⁵⁶, on entend par « distribution en gros des médicaments » : toute activité qui consiste à se procurer, à détenir, à fournir ou à exporter des médicaments à l'exclusion de la délivrance de médicaments au public ; ces activités sont réalisées avec des fabricants ou leurs dépositaires, des importateurs, d'autres grossistes ou avec des pharmaciens et les personnes autorisées ou habilitées, dans l'État membre concerné, à délivrer des médicaments au public » (article 2). Ce texte communautaire prévoit à son article 10 que la Commission européenne publie des lignes directrices concernant les Bonnes pratiques de distribution en gros des médicaments. Cette activité pharmaceutique a donc été dotée, à son tour de « Bonnes pratiques » en France¹⁵⁷. Elle doit être réalisée en conformité avec des Bonnes pratiques dont les principes sont élaborés dorénavant sous la direction de l'agence du médicament¹⁵⁸ (l'ANSM).

68. Transposition de la Directive européenne et l'arrêté du 30 juin 2000 – En France les Bonnes pratiques de distribution en gros des médicaments à usage humain ont vu le jour avec l'arrêté du 30 juin 2000¹⁵⁹.

¹⁵⁵ Voir Annexe, point 20 – Glossaire.

¹⁵⁶ J.O.C.E. L 113, 30 avr. 1992.

¹⁵⁷ *Arrêté du 30 juin 2000 relatif aux Bonnes pratiques de distribution en gros*, préc., note 42.

¹⁵⁸ *Ordonnance n° 2005-108*, préc. note 28, art. 4-VI.

¹⁵⁹ Préc., note 42 et BOSS n° 2000/9 bis.

Ainsi il est précisé dans l'introduction de ce Bulletin officiel /solidarité-santé que :

« C'est en application des articles L. 5121-5 et L. 5136-3¹⁶⁰ que le présent guide, qui a été rédigé en adaptant aux spécificités françaises les dispositions des lignes directrices européennes, fixe les Bonnes pratiques de distribution en gros des médicaments à usage humain y compris ceux destinés à être expérimentés sur l'homme et des produits mentionnés à l'article L. 5136-1 du Code de la santé publique ».

Ce guide référentiel est applicable également « aux établissements pharmaceutiques de distribution en gros de produits pharmaceutiques, aux exploitants chargés des opérations de vente en gros ou de cession à titre gratuit, ainsi qu'aux fabricants et importateurs qui réalisent l'opération de distribution pour le compte des exploitants ».

69. Objectifs de ce « guide » de Bonnes pratiques de distribution en gros des médicaments – Le texte introductif fait référence au contenu des dispositions réglementaires, à savoir les articles R. 5105 et suiv. et particulièrement les dispositions R. 5115-12 à R. 5115-18 du code de la santé publique. Mention particulière est faite à l'article R. 5115-3 qui fixe les obligations des « grossistes répartiteurs » en matière de stock minimum et de livraisons. L'objectif de ce guide de BPDG est de permettre de garantir la qualité des produits pharmaceutiques jusqu'à leur livraison au destinataire final. Il complète ainsi les dispositions des Bonnes pratiques auxquelles sont tenus de respecter les établissements pharmaceutiques de fabrication et d'importation et constitue un des éléments de l'assurance de la qualité. Il définit un cadre d'organisation générale de toutes les opérations réalisées par les laboratoires effectuant la distribution en gros ; il fixe également les règles relatives à la disponibilité des produits pharmaceutiques, à la sécurité d'approvisionnement, à la rapidité des livraisons et aux procédures de rappel.

70. Décision du 20 février 2014 et le guide de l'ANSM relatif aux Bonnes pratiques de distribution en gros – En mars 2013, sont parues dans le *Journal officiel de l'Union européenne* (JOUE) les Lignes directrices des BPDG des médicaments à usage humain. À la suite de cette parution, le guide de l'ANSM transcrivant ces BPDG en droit français a

¹⁶⁰ Abrogé par l'Ordonnance n° 2007-613 du 26 avril 2007 portant diverses dispositions d'adaptation au droit communautaire dans le domaine du médicament, J.O., 27 avr. 2007, p 7515, art. 28, 2°.

été transcrit au Bulletin officiel Santé, protection sociale et solidarité du ministère des Affaires sociales et de la Santé, publié en juin 2014. Cette version qui faisait suite à une décision parue au Journal officiel (JO) en février 2014- laquelle a abrogé l'arrêté du 30 juin 2000- a été élaboré suivant le modèle européen du guide de BPG publié par la Commission européenne (7 mars 2013). Quelques mois plus tard, ces mêmes lignes directrices des BPDG ont été remplacées par celles du 5 novembre 2013¹⁶¹. L'objectif de ce guide était de renforcer «notamment les exigences de sécurité pour maintenir, à tous les échelons du circuit de distribution, la qualité et l'intégrité des médicaments»¹⁶². Ce guide définit un cadre d'organisation générale de toutes les opérations réalisées par les établissements pharmaceutiques définis à l'article R. 5124-2 du code de la santé publique.

Ces BPDG de médicaments à usage humain renforcent le rôle du pharmacien responsable et se fondent sur l'évaluation continue de la qualité. Bien que ce soit la direction de l'entreprise qui doit s'assurer que le système qualité fonctionne, les missions du pharmacien sont accrues. Celui-ci dispose dorénavant de l'autorité suffisante pour garantir ses principales missions : fonctionnement du système qualité, exactitude et qualité des enregistrements, accomplissements des actions en rappel et de retrait, réalisation d'autoréalisations de la qualité, actions de formation du personnel, etc.

Les BPDG imposent également un certain nombre d'exigences en termes d'hygiène et de sécurité des locaux, de contrôle des conditions de stockage et de transport et de documentation écrite des actions menées. C'est ainsi, à titre d'exemple, toute évaluation du risque relatif aux itinéraires de livraison doit être réalisée afin de déterminer les points nécessitant une maîtrise de la température. Ajoutons, à titre d'information complémentaire, que toute activité externalisée doit faire l'objet d'un contrat fixant clairement les obligations entre le donneur d'ordre et le sous-traitant.

¹⁶¹ *Infra*, par. 75.

¹⁶² « Les directives européennes transposées dans le droit national », (2014) 39 *Le journal de l'Ordre national des pharmaciens* 5.

B. Bonnes pratiques de fabrication et de distribution en gros et le droit communautaire

1. Directive 2003/94 /CE du 8 octobre 2003 et les médicaments à usage humain et médicaments expérimentaux

71. BPF des médicaments expérimentaux – L'article 13, par. 3 de la directive 2001/20 du 4 avril 2001¹⁶³ dispose que des indications détaillées sont élaborées selon les lignes directrices de BPF concernant les éléments à prendre en compte lors de l'évaluation de médicaments expérimentaux à usage humain. La directive 91/356/CEE du 13 juin 1991¹⁶⁴ établissait effectivement de tels principes mais uniquement pour les médicaments à usage humain. Dès lors il devenait nécessaire d'étendre et d'adapter les dispositions de cette directive pour englober les BPF des médicaments expérimentaux et ce, pour être en cohérence avec le texte du 4 avril 2001. Comme la plupart des dispositions de la directive de 1991 devaient être modifiées pour atteindre un tel objectif, il a été décidé, dans un souci de clarté de la remplacer par la directive 2003/94/CE du 8 octobre 2003¹⁶⁵, laquelle établit des principes et des lignes directrices de BPF tant pour les médicaments à usage humain que les médicaments expérimentaux.

72. Demande d'autorisation préalable à la fabrication – La fabrication de ces deux catégories de médicaments requiert une autorisation qui diffère, quelque peu quant à la demande, selon qu'il s'agit d'un « médicament à usage humain » ou d'un « médicament expérimental ». Dans le premier cas, le fabricant doit solliciter au préalable une autorisation de fabrication, exigée tant pour la fabrication totale ou partielle que pour les opérations de division, de conditionnement ou de présentation. Une telle autorisation de fabrication est requise même si le médicament est fabriqué en vue de l'exportation ou pour l'importation en provenance de pays tiers dans un État membre de l'Union européenne¹⁶⁶. Dans la seconde hypothèse, la fabrication de « médicament expérimental » est soumise également à l'obtention d'une telle autorisation. Des exigences supplémentaires se greffent toutefois à cette requête une fois accordée. En effet,

¹⁶³ Préc., note 33.

¹⁶⁴ J.O.C.E. L 193, 17 juill. 1991.

¹⁶⁵ J.O.C.E. L 262, 14 oct. 2003.

¹⁶⁶ Voir art. 40 de la *Directive 2001/83/CE*, préc., note 41.

le fabricant, titulaire de l'autorisation, doit disposer de façon permanente au sein de son établissement d'au moins une personne qualifiée, qui sera responsable notamment de l'exécution des obligations mentionnées au paragraphe 3 de l'article 13 de la directive du 4 avril 2001¹⁶⁷. C'est ainsi que, par exemple, le responsable qualifié veillera, dans le cas de médicaments expérimentaux fabriqués dans un pays tiers, à ce que chaque lot de fabrication ait été fabriqué et contrôlé selon les normes de BPF au moins équivalentes à celles prévues par la directive 91/356/CEE conformément au dossier de spécification du produit. Cette même obligation de veille sera reprise dans la directive 2003/94¹⁶⁸ qui a abrogé celle de 1991.

73. Compétence du responsable qualifié – C'est à la lecture de la *deuxième directive 75/319/CEE du 20 mai 1975 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques* que l'on prend connaissance des exigences que doit rencontrer cette personne qualifiée pour remplir ces fonctions. L'article 23 de cette directive précise que ce responsable doit être détenteur d'un diplôme (...) sanctionnant un cycle de formation universitaire (...) s'étendant sur une durée minimale de 4 années d'enseignement théorique et pratique dans l'une des disciplines scientifiques suivantes : pharmacie, médecine, médecine vétérinaire, chimie, chimie et technologie pharmaceutiques, biologie.

À ces critères de formation, s'ajoute celui de l'expérience professionnelle antérieure à l'exercice de ces futures fonctions. Ainsi cette « personne qualifiée » doit avoir exercé pendant au moins 2 ans, dans une ou plusieurs entreprises ayant obtenu une autorisation de fabrication, des activités d'analyse qualitative des médicaments, d'analyse quantitative des principes actifs ainsi que d'essais et vérifications nécessaires pour assurer la qualité des spécialités.

74. Champ d'application des principes de BPF – Ces principes portent principalement sur le personnel, les locaux et les équipements, la production, la documentation, le contrôle de la qualité et l'étiquetage, le contrat d'entreprise ainsi que les auto-inspections, les réclamations et le rappel des produits. Le fabricant met en place un système d'assurance de

¹⁶⁷ Voir la *Directive 2001/20/CE 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*, J.O.U.E., L 121, 1^{er} mai 2001, p. 34.

¹⁶⁸ Préc., note 5, art. 4, al. 2.

la qualité pharmaceutique efficace auxquels participent la direction et le personnel des différents services concernés. La production doit être effectuée dans le respect des BPF et être conforme aux instructions et procédures préétablies. Dans le cas des médicaments, le recours à de nouvelles fabrications ou à des modifications importantes d'un procédé de fabrication d'un médicament doit être ratifié par le fabricant¹⁶⁹. Pour les « médicaments expérimentaux », l'intégralité du procédé de fabrication est également validé dans la mesure où cela est nécessaire, en prenant en compte le stade de la mise au point du produit.

Le fabricant doit mettre en place des auto-inspections régulières afin de contrôler le respect des BPF et, si nécessaire, de proposer des mesures correctives. Tant pour les « médicaments expérimentaux » que ceux « à usage humain », le fabricant étudiera et enregistrera les réclamations relatives à un défaut survenu au cours de la fabrication. Il informera l'autorité compétente de tout défaut pouvant être à l'origine d'un rappel de médicament ou d'une restriction de l'offre et indiquera les pays de destination. Enfin, et cela ne concerne que les « médicaments expérimentaux », le promoteur instaurera une procédure d'urgence d'identification rapide des produits mis en cause si cela est nécessaire pour un rappel immédiat. Il s'assurera que la procédure mise en place ne révélera l'identité dudit produit qu'en cas de nécessité.

2. *Les lignes directrices de 1994 instituant des Bonnes pratiques de distribution dorénavant inadaptées.*

75. Mise à jour en 2013 des BPDG – Les Bonnes pratiques de distribution des médicaments doivent être appliquées par tous les maillons de la chaîne pharmaceutique jusqu'à la mise en place des Bonnes pratiques de dispensation en officine. L'importation, la vente en gros et la distribution forment un maillon essentiel et sensible de la chaîne d'approvisionnement du médicament. C'est pourquoi, au même titre, que la fabrication des médicaments intègre des BPF, leur distribution en gros doit garantir la mise en place de BPD. La cohérence de ces Bonnes pratiques, tout au long des étapes de distribution, permettent d'assurer au patient la qualité, l'efficacité, et la sécurité des médicaments. La version corrigée des lignes directrices des BPDG des médicaments à usage humain¹⁷⁰ a été publiée au

¹⁶⁹ Art. 10.3 de la directive.

¹⁷⁰ J.O.U.E., C 343/1, 23.11.2013.

journal officiel de l'Union européenne le 5 novembre 2013. Elle a remplacé celle du 7 mars 2013¹⁷¹. Comparée à celle de 1994, la nouvelle version inclut tous les établissements impliqués dans la distribution des médicaments, les exportateurs et les courtiers. Elle intègre tous les axes et les facteurs permettant de sécuriser la chaîne de distribution et d'empêcher les médicaments falsifiés de s'infiltrer dans le circuit.

76. Apport des nouvelles BPD – Les nouveaux apports concernant ces BPD portent principalement sur les points suivants :

- un système de qualité : il établit, d'une manière documentée, les procédures, la gestion du risque et la maîtrise du changement ;
- un personnel compétent : celui-ci est formé aux exigences des BPD sous la direction d'une personne responsable qui a les qualifications, l'autorité et les ressources ;
- des fournisseurs qualifiés et des clients autorisés à délivrer les médicaments, avec le respect des Bonnes conditions de réception et de stockage ainsi que les exigences de destruction des marchandises périmées ;
- des auto-inspections pour surveiller la mise en œuvre des BPD.

III. Les établissements pharmaceutiques et les Bonnes pratiques de laboratoire

A. Bonnes pratiques de laboratoire (BPL) et le droit français

1. Bonnes pratiques de laboratoire dans le domaine de la toxicologie expérimentale : origine et portée

77. Origine – Les BPL sont d'adoption plus récente que les BPF. Elles remontent en effet à l'Instruction n° 1065 du 31 mai 1983 rendue par le ministère chargé de la Santé¹⁷². Rédigées par un groupe de travail regroupant des industriels et des universitaires, elles prenaient en compte les documents mis au point au niveau de l'Organisation de coopération et de développement économique. Cette Instruction (équivalant d'une circulaire) s'est accompagnée d'une seconde, en date du 3 septembre 1984¹⁷³

¹⁷¹ J.O.U.E., C 68/1, 8.3.2013.

¹⁷² BO SNS 83/25, 16 juil. 1983.

¹⁷³ BO fasc. 84/17 bis.

qui s'adressait aussi aux pharmaciens inspecteurs de la santé. Elle était présentée comme « relative » à la conduite d'une inspection dans le domaine de la toxicologie « expérimentale ». Par la suite est intervenu un arrêté du 20 janvier 1986¹⁷⁴ prévoyant que des « recommandations » ainsi formulées soient publiées au BO du ministère « sous la forme d'instructions ». Ainsi, de fait l'instruction a-t-elle précédé l'arrêté. Puis l'article R. 5118 a été modifié¹⁷⁵. Il était alors précisé que les expertises en vue de l'obtention de l'AMM devaient être exécutées conformément aux BPL dont les principes étaient fixés par le ministre chargé de la santé.

78. BPL et essais cliniques – Conformément à la modification ainsi apportée à l'article R. 5118, un arrêté du 5 septembre 1989¹⁷⁶ a abrogé l'arrêté du 20 janvier 1986 et décidé que les principes en matière de BPL seraient publiés au BO sous forme « d'instructions relatives aux Bonnes pratiques de laboratoires [...] dans le domaine de la toxicologie expérimentale ». L'instruction demeurait celle du 31 mai 1983, précitée. Puis, les pouvoirs publics sont revenus sur l'article R. 5118 avec le décret n° 93-982 du 5 août 1993. Ils ont enfin introduit un nouvel article L. 513-1¹⁷⁷ dans la partie législative du code, libellé comme suit :

art. L. 513-1 : « Les essais non cliniques destinés à évaluer les propriétés et l'innocuité des médicaments à usage humain ou vétérinaire et des produits mentionnés à l'alinéa premier de l'article L. 658-11 doivent être conformes aux Bonnes pratiques de laboratoire dont les principes sont fixés par décision de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. »

Cette disposition est devenue l'article L. 5121-7 du CSP rédigé en ces termes :

« Les essais non cliniques destinés à évaluer les propriétés et l'innocuité des médicaments à usage humain doivent être conformes aux Bonnes pratiques de laboratoire dont les principes sont fixés par décision de l'Agence nationale de sécurité du médicaments et des produits de santé. »¹⁷⁸

¹⁷⁴ J.O. 16 févr. 1986.

¹⁷⁵ Décret n° 88-661, J.O. 8 mai 1988, p. 6717.

¹⁷⁶ J.O. 16 sept. 1989.

¹⁷⁷ Devenu depuis l'art. L. 5121-7.

¹⁷⁸ Loi n° 2011-2012 du 29 déc. 2011, préc., note 29.

Les BPL garantissent la qualité et l'intégrité des résultats des essais. Elles concernent l'organisation du laboratoire et les conditions dans lesquelles ces essais sont prévus, réalisés et rapportés. Finalement est intervenu un nouvel arrêté du 14 mars 2000¹⁷⁹, lequel, curieusement, reprend à son article 2 que «l'arrêté du 20 janvier 1986 relatif aux Bonnes pratiques de laboratoire est abrogé» alors que son abrogation était déjà effective depuis l'arrêté du 5 septembre 1989, précité. Sont concernés dorénavant par ces BPL non seulement les médicaments à usage humain, mais également les insecticides et acaricides destinés à être appliqués sur l'homme et les produits d'entretien et d'application de lentilles oculaires de contact.

79. Portée des BPL – Les BPL ainsi que les normes et protocoles applicables aux essais- analytiques, toxicologiques et pharmacologiques – en vue de l'obtention d'une AMM¹⁸⁰ sont établies par la directive 87/18/CEE du 18 décembre 1986¹⁸¹, modifiée tout d'abord par celle du 8 mars 1999¹⁸² puis remplacée par celle du 11 février 2004¹⁸³. Les inspecteurs de l'Agence française du médicament sont chargés de contrôler la conformité aux BPL des essais non cliniques et des installations où ils sont réalisés. Après inspection d'une installation, un certificat d'évaluation de la conformité aux BPL est établi. Trois domaines majeurs sont retenus lors de l'inspection permettant l'établissement ou non de ce certificat d'évaluation :

1. l'installation d'essai est considérée comme étant en conformité avec les principes des Bonnes pratiques de laboratoire ;
2. la conformité de l'installation d'essai est partielle, les déviations mineures observées ne remettant pas en cause la fiabilité des études effectuées ;
3. l'inspection révèle une absence de conformité aux principes des Bonnes pratiques de laboratoire de l'installation d'essai.

¹⁷⁹ J.O. 23 mars 2000, p. 4465 et BOES n° 2000/5 bis.

¹⁸⁰ Arrêté du 9 déc. 1996,

¹⁸¹ J.O.C.E., L 015, 17.1.1987.

¹⁸² J.O.U.E., 23 mars 1999.

¹⁸³ Préc., note 111.

2. *Bonnes pratiques de laboratoire dans le domaine de la toxicologie.*
Contenu.

Les principes de Bonnes pratiques de laboratoire dans le domaine de la toxicologie appliquées sont ceux qui ont été rédigés par l'OCDE et qui sont reproduits dans la directive communautaire 2004/10 du 11 février 2004.

B. Bonnes pratiques de laboratoire et le droit communautaire

80. Textes communautaires – Deux directives communautaires adoptées le même jour en 2004 portent sur les BPL. La directive 2004/9 du 11 février 2004 concerne *l'inspection et la vérification des Bonnes pratiques de laboratoire* alors que la seconde, numérotée 2004/10, a pour objet *l'application des principes de Bonnes pratiques de laboratoire et au contrôle de leur application pour les essais sur les substances chimiques*. (Nous invitons le lecteur à consulter ces deux directives communautaires car celles-ci ne sont pas étudiées dans le cadre de cet article.)

(...)

IV. Essais cliniques et recherches biomédicales

A. Bonnes pratiques cliniques (BPC) et le droit interne

1. *Bonnes pratiques en matière d'essais cliniques*

81. Origine et finalité – La publication en 1987 des BPC se situe dans le prolongement de la publication des précédentes « Bonnes pratiques ». En revanche, elles font l'objet d'un simple « avis » paru au Bulletin officiel n° 87-32bis s'adressant aux promoteurs et aux investigateurs pour les essais cliniques des médicaments. Elles sont définies (dans le préambule) comme : « l'ensemble des dispositions à mettre en place pour assurer à des essais la qualité et l'authenticité de leurs données scientifiques d'une part, et le respect de l'éthique d'autre part ». Dans l'esprit de leurs auteurs elles s'intègrent dans le système d'assurance de la qualité du médicament, système qui recouvre les phases de développement, de production et de dispensation. Elles visent à renforcer la maîtrise de la qualité des essais cliniques réalisés en France sur le médicament. Elles ne visent pas à apprécier la valeur scientifique intrinsèque d'une étude. Le texte des

«BPC» n'a pas été modifié postérieurement à l'entrée en application de la loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 modifiée, puis révisée (dite Loi Huriet-Sérusclat) relative à la protection des personnes qui se prêtent à la recherche biomédicale¹⁸⁴.

82. Rôle du promoteur et de l'investigateur – C'est au promoteur (c'est-à-dire à celui qui « prend l'initiative de la réalisation d'un essai clinique ») de choisir « l'investigateur » (personne « responsable de la réalisation pratique de l'essai et de la synthèse des données recueillies sous forme d'un rapport ») de même que le « moniteur » reconnu par la loi Huriet-Sérusclat, précitée, (c'est-à-dire la « personne choisie et mandatée par le promoteur, chargée d'assurer pour ce dernier le suivi de l'essai » et servant de « lien entre le promoteur et l'investigateur »). Sont prévues, quant aux relations promoteur-investigateur, des visites confiées au moniteur : visite « initiale » suivie de visites « périodiques ». La visite « initiale » a pour objet de s'assurer que l'investigateur est à même de s'acquitter de sa mission (il lui sera remis les « prérequis ») et de procéder à une discussion détaillée du protocole et de ses annexes qui sera acceptée par les deux parties contractantes ; des visites « périodiques » permettent de s'assurer en particulier de « l'adhérence au protocole et à ses annexes ».

La nécessité de consulter un « comité d'éthique » est expressément formulée : cette consultation n'a plus sa raison d'être initiale depuis la loi de 2004 sur les recherches biomédicales de¹⁸⁵ et la création des « comités consultatifs de protection des personnes » qu'il appartient à l'investigateur de saisir. De plus, il incombe au promoteur, avant la réalisation de tout essai, d'adresser au directeur général de l'Agence (ANSM) une « lettre d'intention » à laquelle est joint l'avis émis par le comité. Cet avis doit porter sur les conditions de validité de la recherche au regard de la protection des personnes, les modalités de recueil du consentement sur la « pertinence générale du projet », l'adéquation et les objectifs poursuivis et les moyens mis en œuvre ainsi que sur « la qualification du ou des investigateurs ».

83. Bénéfices des essais pour les volontaires – Les modalités de réalisation des essais avec ou sans bénéfice individuel direct sont l'objet de dispositions particulières, précisées par voie réglementaire de même que

¹⁸⁴ Code de la santé publique, art. L. 209-1 et suiv., devenus depuis les art. L. 1121-1 et suiv.

¹⁸⁵ J.O., 11 août 2004.

la livraison, détention et administration des produits soumis à étude par le réseau des pharmacies hospitalières, etc. On rappellera que les essais dits de « phase IV » sont désormais reconnus, comme a été régularisée la situation des essais conduits sur des « volontaires sains ». L'examen circonstancié des actuelles « BPC » perd donc largement de son intérêt et l'on ne s'y attachera pas davantage.

On notera toutefois que l'article R. 5121-11, al. 2¹⁸⁶ du CSP disposait que les essais en vue de l'obtention de l'AMM devaient être réalisés « en conformité avec les BPC dont les principes sont fixés par arrêté du ministre de la Santé ». C'est l'arrêté du 23 avril 2004¹⁸⁷ qui précise que : « Lorsque les essais cliniques sont réalisés en France, ils sont conformes aux dispositions des articles L. 1121-1 et suivants du code de santé publique (...), ainsi qu'aux Bonnes pratiques cliniques mentionnées à l'article R. 5118. »¹⁸⁸. L'alinéa 2 de l'article R. 5121-11 fut par la suite abrogé par le décret n° 2006-477 du 26 avril 2006¹⁸⁹. Le législateur, plutôt que se référer à un texte réglementaire, a opté pour une norme moins contraignante : ainsi ces règles de BPC pour les recherches biomédicales seront dorénavant inscrites dans l'annexe de la décision rendue le 24 novembre 2006¹⁹⁰ par le directeur général de l'Afssaps¹⁹¹. Ces normes et méthodes applicables à l'expérimentation des médicaments sont fixées, sur proposition du directeur général de l'ANSM, par arrêté du ministre chargé de la santé¹⁹².

2. Bonnes pratiques cliniques et recherches biomédicales

Les recherches biomédicales sont décrites comme étant des « recherches organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales [...] »¹⁹³. Elles sont soumises, au même titre que pour la fabrication et la distribution en gros des

¹⁸⁶ Ancien article R. 5118, 2e alinéa adopté par *Décret n° 90-872 du 27 sept. 1990*.

¹⁸⁷ Préc., note 32.

¹⁸⁸ Voir point 7 dans Introduction et principes généraux.

¹⁸⁹ J.O. 27 avr. 2006, p. 6332.

¹⁹⁰ J.O. 30 nov. 2006, p. 18033.

¹⁹¹ Devenue en 2012 l'ANSM ; voir *Décret n° 2012-597*, préc., note 72.

¹⁹² Code de la santé publique, art. R. 5121-11.

¹⁹³ *Id.*, art. L. 1121-1, al. 1er.

médicaments, à des règles de Bonnes pratiques, lesquelles sont de nature clinique.

84. Objectif de ces règles – Les règles de BPC des recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain, mentionnées à l'article L. 1121-3 du code de santé publique et dans l'arrêté du 23 avril 2004, précité, ont « pour but de concourir à la protection des droits, à la sécurité et à la protection des personnes se prêtant à ces recherches ainsi qu'à la crédibilité et à la confidentialité des données à caractère personnel et des résultats de ces recherches »¹⁹⁴. L'annexe de l'arrêté du 23 avril 2004 prescrit à son point 8 que « tous les essais cliniques réalisés dans la Communauté européenne doivent se conformer aux exigences de la directive 2001/20/CE du 4 avril 2001 qui concerne l'application de BPC dans la conduite d'essais cliniques de médicaments¹⁹⁵ alors que ceux effectués en France respectent celles mentionnées à l'article R. 5121-11. Enfin, l'article 5-XII du décret n° 2006-477 du 26 avril 2006 relatif aux recherches biomédicales¹⁹⁶ mentionne que « les médicaments expérimentaux sont préparés selon les Bonnes pratiques mentionnées à l'article L. 5121-5 » du CSP dont les principes sont définis par décision de l'ANSM¹⁹⁷. Quant aux autres types de recherches, le législateur a précisé, à l'article 1121-3, al. 6 du CSP, que *seulement* des recommandations de Bonnes pratiques sont fixées par décision de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

85. Définition du « médicament expérimental » et distinction avec « expérimentation des médicaments » – En droit français, le législateur définit le « médicament expérimental » comme étant : tout principe actif sous une forme pharmaceutique ou placebo expérimenté ou utilisé comme référence dans une recherche biomédicale (...) ¹⁹⁸. Quant au droit communautaire, celui-ci a adopté une définition similaire en précisant qu'il s'agissait également soit d'un principe actif ou d'un placebo :

« Principe actif sous forme pharmaceutique ou placebo expérimenté ou utilisé comme référence dans un essai clinique, y compris les produits bénéficiant déjà d'une autorisation de mise sur le marché, mais

¹⁹⁴ Voir *Introduction de la décision du 24 novembre 2006*, préc., note 38.

¹⁹⁵ (JOCE L 121, 1^{er} mai 2001)

¹⁹⁶ (JORF n° 99 du 27 avril 2006)

¹⁹⁷ (V. L. n° 2011-2012, 29 déc. 2011)

¹⁹⁸ Code de la santé publique, art. L. 5121-1-1.

utilisés ou formulés (présentation ou conditionnement) différemment de la forme autorisée, ou utilisés pour une indication non autorisée ou en vue d'obtenir de plus amples informations sur la forme autorisée»¹⁹⁹.

Par contre, dans un souci de précision, le code de la santé publique a défini ce qu'il fallait entendre par « expérimentation des médicaments ». Le texte se réfère à tout essai, quelle que soit la nature de celui-ci. Par cette expression, il faut donc entendre « tous les essais chimiques, pharmaceutiques, biologiques, les essais non cliniques et les essais cliniques. »²⁰⁰

En définitive, toutes ces règles de Bonnes pratiques cliniques – fixées par décision de l'ANSM²⁰¹ – sont destinées aux promoteurs, aux investisseurs et à toute personne appelée à collaborer à des recherches biomédicales. Une série de thèmes est développée dans l'annexe de la décision du 24 novembre 2006 dont les principaux sont : « principes de Bonnes pratiques cliniques », « comité de protection des personnes » et « protocole ».

86. Principes de BPC – Respect des règles éthiques, rapport bénéfice/risque positif, connaissance scientifique accrue, protocole écrit, consentement des volontaires sont les principales exigences inscrites et réitérées dans ce chapitre relatif aux principes de BPC. À cet égard le point 2.1 de ladite annexe rappelle que les recherches sont menées dans le respect de la déclaration d'Helsinki (version de 1996) sur les principes éthiques applicables aux recherches médicales sur des sujets humains. En référence à l'article L. 1121-2 du code de la santé publique, aucune expérimentation biomédicale portant sur un médicament ne peut être effectuée sur l'être humain : si le risque prévisible encouru par les personnes qui se prêtent à la recherche est hors de proportion avec le bénéfice escompté pour ces personnes ou l'intérêt de cette recherche ; si elle ne vise pas à étendre la connaissance scientifique de l'être humain et les moyens susceptibles d'améliorer sa condition.

Parmi ces principes fondamentaux, il est mentionné au point 2.5 que toute recherche biomédicale portant sur un médicament doit être décrite dans un protocole clair et détaillé, lequel a reçu un avis favorable d'un comité de protection des personnes (CPP) et une autorisation de l'ANSM. Le promoteur, conformément aux articles L. 1122-1 à L. 1122-2 du code

¹⁹⁹ Voir art. 2 point d), *Directive 2001/20/CE du 4 avril 2001*, préc., note 167.

²⁰⁰ Code de la santé publique, art. R. 5121-10.

²⁰¹ *Id.*, art. L. 1121-3, al. 6.

de santé publique, recueillera préalablement à la réalisation de la recherche le consentement libre, éclairé et écrit de toute personne volontaire y participant.

87. Comité de protection des personnes – Les exigences législatives et réglementaires relatives aux Comités de protection des personnes (CPP) sont prévues notamment aux articles L. 1123-1 à L. 1123-14 et R. 1123-1 à R. 1123-28 du code de la santé publique. Le ministre chargé de la santé agréé au niveau régional ou interrégional pour une durée déterminée un ou plusieurs comités de protection des personnes. Ces comités comportent des représentants d'associations de malades ou d'usagers du système de santé agréées²⁰². Ces comités de protection des personnes comprennent quatorze membres titulaires répartis en deux collèges. Le premier collège est composé de quatre personnes ayant une qualification en matière de recherche biomédicale, un médecin généraliste, un pharmacien hospitalier et un infirmier. Le deuxième collège comprend une personne qualifiée en matière de questions éthiques, un psychologue, un travailleur social, deux juristes ou personnes qualifiées dans ce domaine et deux représentants des associations agréées de malades et d'usagers du système de santé. Des membres suppléants en nombre égal sont désignés pour chaque catégorie²⁰³. Une recherche biomédicale portant sur un médicament ne peut être réalisée sans un avis favorable du CPP.

Cet avis porte sur les conditions de validité de la recherche notamment au regard de la protection des personnes et selon la procédure décrite aux articles R. 1123-20 à R. 1123-28 du code de la santé publique. Un avis formulé par un comité d'éthique étranger ou international ne peut être retenu pour la partie de la recherche réalisée en France (point 3.2.2. de ladite annexe). En cours d'expérimentation, le CPP recevra du promoteur les suspicions d'effets indésirables grave inattendus et tout fait nouveau susceptible de porter atteinte à la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche ou à la conduite de cette recherche et toute mesure de sécurité urgente prise par l'investigateur et le promoteur²⁰⁴. Enfin, le CPP a l'obligation de conserver les dossiers, rapports, délibérations et avis pendant une période de dix ans après la fin de la recherche ou son interruption anticipée²⁰⁵.

²⁰² *Id.*, art. L. 1123-2.

²⁰³ *Id.*, art. R. 1123-4.

²⁰⁴ *Id.*, art. L. 1123-10.

²⁰⁵ *Id.*, art. R. 1123-16.

88. Exigence d'un protocole – Le protocole doit être conforme aux exigences imposées par l'arrêté du 24 mai 2006²⁰⁶ et est établi selon les dispositions des indications mentionnées aux articles 8 et 9.8 de la directive communautaire 2001/20/CE du 4 avril 2001. Globalement, le protocole respectera le contenu décrit en annexe de cet arrêté de mai 2006. Dans ce document dûment rédigé avant le début de cette recherche, les rédacteurs doivent y faire figurer notamment les informations ou les points suivants conformément aux conditions définies par ces différents textes interne et communautaire :

- les modalités de surveillance des volontaires en fonction des données non cliniques, y compris la durée de surveillance et la procédure de suivi ;
- les critères d'arrêt de l'administration d'une dose, les critères d'arrêt d'incrément (*augmentation*) des doses, les critères d'arrêt de l'ensemble de la recherche ;
- le résumé des résultats des essais non cliniques et des essais cliniques disponibles et pertinents au regard de la recherche biomédicale concernée ;
- le résumé des bénéfiques, le cas échéant, et des risques prévisibles et connus pour les personnes se prêtant à la recherche ;
- les modalités et durée du suivi des personnes suite à la survenue d'événements indésirables.

89. Modifications au protocole – La directive communautaire du 4 avril 2001 autorise, en son article 10a) que le promoteur puisse apporter des modifications au protocole même une fois l'essai clinique commencé. Si elles sont substantielles et de nature à avoir des incidences sur la sécurité des participants, le promoteur notifie les raisons et le contenu de ces changements à l'autorité compétente et en informe le comité d'éthique (en France, respectivement, l'ANSM et le comité de protection des personnes). Si l'avis du comité d'éthique est favorable et l'autorité compétente concernée n'a pas émis d'objections motivées, le promoteur poursuit alors l'essai en suivant le protocole modifié. Dans le cas contraire, soit le promoteur tient compte de ces objections et adapte, en

²⁰⁶ Voir Arrêté du 24 mai 2006 relatif au contenu et aux modalités de présentation d'un protocole de recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain, J.O., 30 mai 2006, p. 8050.

conséquence, la modification envisagée du protocole, soit il retire tout simplement sa proposition de modification.

En 2016, la directive 2001/20 du 4 avril 2001 sera remplacée par le Règlement n° 536/2014²⁰⁷.

B. Bonnes pratiques cliniques et le droit communautaire

90. Nous remercions le lecteur de consulter 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 qui a abrogé la directive 2001/20/CE²⁰⁸ pour en connaître davantage quant à sa portée de ce texte. Ce règlement européen a été publié au Journal officiel de l'Union européenne du 27 mai 2014. Son entrée en vigueur devrait intervenir au plus tôt le 28 mai 2016, sous réserve de la mise en place d'un portail européen unique pour l'ensemble des parties concernées par les essais cliniques. Il sera alors applicable sans transposition dans tous les États membres. Un des objectifs de ce règlement sera de renforcer la transparence dans le cadre de la conduite d'essais cliniques sur le territoire européen et ce, depuis leur autorisation jusqu'à la publication de leurs résultats.

Également nous renvoyons le lecteur à consulter la Directive 2005/28 du 8 avril 2005²⁰⁹ fixant des principes et des lignes directrices détaillées relatifs à l'application de BPC en ce qui concerne les médicaments expérimentaux à usage humain, ainsi que les exigences pour l'octroi de l'autorisation de fabriquer ou d'importer ces médicaments. Cette directive ne sera commentée dans cet article.

Nous évoquerons cependant les arrêts majeurs portant sur les Bonnes pratiques.

91. Arrêts de la CJUE – On constatera l'existence d'une jurisprudence communautaire peu prolifique en matière d'arrêts portant sur des litiges relatifs aux Bonnes pratiques. Deux arrêts, d'importance juridique relative, ont été rendus le même jour, le 27 septembre 2007, par la CJCE (l'un par la sixième chambre, l'autre par la huitième); cela concernait le même État, la République tchèque. Celle-ci fut condamnée par la Cour

²⁰⁷ Voir *Infra*, par. 101.

²⁰⁸ Préc., note 167.

²⁰⁹ Préc., note 33.

pour avoir manqué aux obligations qui lui incombait en vertu de l'article 3 de la directive 2004/27/CE du 31 mars 2004, précitée et de l'article 31, paragraphe 1 de la directive 2005/28/CE du 8 avril 2005, précitée. La défenderesse n'avait pas transposé dans son droit interne – dans le délai prescrit- ces deux directives. Elle fut condamnée aux entiers dépens.

92. L'affaire du clopidrogel – Le tribunal de l'Union européenne a validé pour la première fois le retrait du marché européen de lots de médicaments pour cause de non-respect des Bonnes pratiques, lors de la fabrication des matières premières²¹⁰. Les faits sont les suivants. À la demande de l'Agence européenne des médicaments (EMA), et dans le cadre d'une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) un inspecteur de l'autorité de surveillance des médicaments de la Haute-Bavière (Allemagne) accompagné d'un inspecteur de l'Agence française de sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé (Afssaps) (remplacée depuis le 1^{er} mai 2012 par l'ANSM) inspecte une usine de production de clopidrogel (un *antiagrégant plaquettaire*) en Inde en février 2010. Une telle inspection a pour but de permettre de s'assurer du respect des BPF.

Lors de la dite inspection, il a été constaté de multiples dysfonctionnements sur ce site de fabrication : enregistrements d'origine modifiés, système d'assurance qualité inexistant, procédures de nettoyages des locaux ne permettant pas de garantir l'absence de contamination. Ainsi, sur la base du principe de précaution et au vu de la gravité des dysfonctionnements relevés lors de l'inspection, la Commission européenne a suspendu en mars 2010 la mise sur le marché européen des médicaments contenant du clopidrogel fabriqué sur le site indien et en ordonne le retrait du réseau de distribution. Ces mesures de la Commission ont été validées le 7 mars 2013 par le tribunal de l'UE qui a constaté que « le non respect des Bonnes pratiques est susceptible de constitué un tel risque potentiel d'atteinte à la composition qualitative et, dès lors à la santé publique ». Il estima que « chaque infraction grave aux Bonnes pratiques durant le procédé de fabrication de la substance active s'accompagnerait d'un risque de déviation par rapport à la composition qualitative et quantitative déclarée du médicament ».

²¹⁰ Voir arrêt du Tribunal de l'Union européenne du 7 mars 2013, *Acino Pharma c. Commission européenne* (T-539/10).

Acino Pharma interjeta le 15 mai 2013 un pourvoi devant la Cour de justice de l'Union européenne²¹¹ et demanda l'annulation de l'arrêt du tribunal de l'Union européenne du 7 mars 2011. L'un des moyens soulevés par ACINO avait trait aux règles de Bonnes pratiques. Selon le requérant :

« les preuves rapportées par la Commission en ce qui concerne les risques potentiels pour la santé ainsi que les doutes émis par cette institution sur la qualité des médicaments en cause en raison des règles de Bonnes pratiques ne sauraient satisfaire aux exigences posées à l'article 81 du règlement n° 726/2004 en vertu duquel toute décision modifiant ou retirant une autorisation de mise sur le marché doit indiquer de façon précise les motifs sur lesquels elle se fonde et ne saurait donc se contenter d'évoquer des risques de nature hypothétique. »

Sur ce point, la Cour écrira dans son arrêt rendu le 10 avril 2014 : « L'exigence de motivation doit être appréciée en fonction des circonstances de l'espèce notamment du contenu de l'acte, de la nature des motifs invoqués ainsi que de l'intérêt que les destinataires (...) par l'acte peuvent avoir à recevoir des explications. Il n'est pas exigé que la motivation spécifie tous les éléments de fait et de droit pertinents (...) »

La Cour débouta Acino Pharma de son pourvoi.

²¹¹ Affaire C-269/13 P, sixième chambre.