

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS, DE LA SANTÉ ET DE LA FAMILLE

Arrêté du 19 novembre 2004 fixant les règles générales relatives aux modalités d'inspection et vérification des bonnes pratiques de laboratoire pour le médicament à usage humain ainsi qu'à la délivrance de documents attestant de leur respect

NOR : SANP0424059A

Le ministre de la santé et de la protection sociale,

Vu la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 modifiée instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain ;

Vu la directive 86/609/CEE du Conseil du 24 novembre 1986 modifiée concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres relatives à la protection des animaux utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques ;

Vu la directive 2004/10/CE du Parlement européen et du Conseil du 11 février 2004 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à l'application des principes de bonnes pratiques de laboratoire et au contrôle de leur application pour les essais sur les substances chimiques (version codifiée) ;

Vu la directive 2004/9/CE du Parlement européen et du Conseil du 11 février 2004 concernant l'inspection et la vérification des bonnes pratiques de laboratoire (version codifiée) ;

Vu le code de la santé publique, et notamment les articles L. 5121-7, L. 5311-1, L. 5313-1 et R. 5121-11 ;

Vu le code rural, notamment les articles R. 214-87 et suivants ;

Vu l'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 ;

Vu l'arrêté du 14 mars 2000 relatif aux bonnes pratiques de laboratoire ;

Sur la proposition du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé en date du 19 octobre 2004,

Arrête :

Art. 1^{er}. – Les bonnes pratiques de laboratoire prévues à l'article L. 5121-7 du code de la santé publique sont décrites à l'annexe de l'arrêté du 14 mars 2000 susvisé.

Art. 2. – Le contrôle de la conformité aux bonnes pratiques de laboratoire définies à l'article 1^{er} est assuré par les agents mentionnés à l'article L. 5313-1 du code de la santé publique dans les conditions prévues aux articles L. 5411-1 à L. 5411-3, L. 5412-1, L. 5413-1 et L. 5414-1 selon les règles générales prévues à l'article L. 5121-7 du code précité et décrites en annexe du présent arrêté.

Art. 3. – Le directeur général de la santé et le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait à Paris, le 19 novembre 2004.

Pour le ministre et par délégation :
Par empêchement du directeur général de la santé :
*Le chef du service politique de santé
et qualité du système de santé,*
D. EYSSARTIER

A N N E X E

PRÉAMBULE

Les bonnes pratiques de laboratoire mentionnées à l'article L. 5121-7 du code de la santé publique ont pour but de garantir la qualité et l'intégrité des résultats obtenus lors des essais de sécurité non cliniques. A cet égard, les essais de sécurité doivent être exécutés en conformité avec les dispositions relatives à ces bonnes pratiques de laboratoire.

Les dispositions de ces bonnes pratiques sont établies par la directive 2004/10/CE du Parlement européen et du Conseil du 11 février 2004 (version codifiée). Cette directive a été transposée pour le médicament à usage humain par l'arrêté du 14 mars 2000, en application de l'article L. 5121-7 du code de la santé publique.

Leur vérification est définie dans la directive 2004/9/CE du Parlement européen et du Conseil du 11 février 2004 (version codifiée).

Les dispositions relatives à la protection des animaux de laboratoire utilisés à des fins expérimentales figurant aux articles R. 214-87 et suivants du code rural ont été prises en compte dans le présent arrêté.

L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé est l'autorité compétente chargée de l'évaluation du degré de conformité aux principes des bonnes pratiques de laboratoire.

La présente annexe énonce les règles générales du contrôle de la conformité aux bonnes pratiques de laboratoire par les inspecteurs de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé mentionnés à l'article L. 5431-1 du code de la santé publique, des essais de sécurité non cliniques et des installations où ces essais sont réalisés ainsi que de la délivrance de documents attestant de leur respect.

Les modalités selon lesquelles les inspections d'installations d'essai et les vérifications d'étude sont conduites sont détaillées dans un avis aux expérimentateurs qui dirigent et surveillent la réalisation d'essais de sécurité non cliniques pour les médicaments à usage humain.

Glossaire

Les définitions des termes donnés dans l'arrêté du 14 mars 2000 pris en application de l'article L. 5121-7 du code de la santé publique relatif aux bonnes pratiques de laboratoire pour les médicaments à usage humain sont applicables à ce document.

Termes relatifs au contrôle des principes de bonnes pratiques de laboratoire

1. *Vérification du respect des principes de bonnes pratiques de laboratoire* : inspection périodique d'installations d'essai et vérification d'étude réalisées afin de s'assurer du respect des principes de bonnes pratiques de laboratoire.

2. *Programme national de respect des bonnes pratiques de laboratoire* : dispositif particulier établi par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé pour vérifier le respect des bonnes pratiques de laboratoire par les installations d'essai situées en France, au moyen d'inspections d'installations d'essai et de vérifications d'étude.

3. *Inspection d'installation d'essai* : examen sur place des procédures et des méthodes appliquées dans l'installation d'essai, afin d'évaluer le degré de conformité aux principes de bonnes pratiques de laboratoire. Au cours des inspections, la structure administrative et les modes opératoires normalisés de l'installation d'essai sont examinés, le personnel concerné est interrogé, la qualité ainsi que l'intégrité des données obtenues par l'installation sont évaluées et il en est rendu compte dans un rapport.

4. *Vérification d'étude ou « examen »* : comparaison des données brutes et des rapports qui y sont associés avec le rapport de l'étude, en vue de déterminer si les données brutes ont été notifiées avec exactitude, de vérifier si les essais ont été menés conformément au plan de l'étude et aux modes opératoires normalisés, d'obtenir des informations complémentaires ne figurant pas dans le rapport et d'établir si les méthodes utilisées pour obtenir les données ne risquaient pas d'entacher leur validité.

5. *Degré de conformité aux principes de bonnes pratiques de laboratoire* : respect des principes de bonnes pratiques de laboratoire d'une installation d'essai, qui est évalué par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

Conduite d'inspections d'installations d'essai et de vérifications d'études*1. Inspections d'installations d'essai et vérifications d'études en France*

Les inspections des installations d'essai visent à déterminer le degré de conformité aux principes de bonnes pratiques de laboratoire de ces installations ; elles visent également à vérifier que les études sont conduites en conformité avec ces principes et à vérifier l'intégrité des données pour s'assurer que les résultats obtenus sont d'une qualité suffisante pour procéder à une évaluation.

Les inspections des installations d'essai comportent, sauf motivation particulière, une vérification d'étude à caractère limité ou « examen ».

Des vérifications d'étude sont également menées de manière détaillée par les inspecteurs de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, à la demande, par exemple, d'une autorité compétente.

Les inspections donnent lieu à des rapports qui décrivent le degré de conformité des installations d'essai aux principes relatifs aux bonnes pratiques de laboratoire.

Les installations d'essai sont inspectées de façon régulière, en principe tous les deux ans, afin que puisse être constitué et tenu à jour par l'inspection de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé un dossier sur la mise en conformité aux bonnes pratiques de laboratoire de ces installations.

Après l'inspection d'une installation d'essai et sans préjudice des suites, tant administratives que pénales, susceptibles d'y être données par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, un certificat d'évaluation de la conformité aux bonnes pratiques de laboratoire est établi. Il indique la date d'inspection et le statut de conformité de l'installation. Ce certificat ne peut être établi qu'après examen, par les inspecteurs, d'une étude achevée.

Les trois catégories d'observations suivantes sont utilisées pour rendre compte du degré de conformité aux bonnes pratiques de laboratoire par les installations :

A = l'installation d'essai est considérée comme étant en conformité avec les principes des bonnes pratiques de laboratoire ;

B = la conformité de l'installation d'essai est partielle, les déviations mineures observées ne remettant pas en cause la fiabilité des études effectuées ;

C = l'inspection révèle une absence de conformité aux principes des bonnes pratiques de laboratoire de l'installation d'essai.

Ce contrôle ne permet pas l'attribution à l'installation d'essai d'un label de qualité valable pour les études ultérieures.

2. Inspections dans le contexte de l'Union européenne

Lorsque l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé estime qu'une installation d'essai située en France et qui déclare respecter les bonnes pratiques de laboratoire ne s'y conforme pas en réalité, au point que l'intégrité ou l'authenticité des études que celle-ci effectue risquent d'être compromises, elle en informe immédiatement la Commission européenne.

L'autorité compétente d'un Etat membre de l'Union européenne peut demander au directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé des informations sur le degré de conformité aux bonnes pratiques de laboratoire d'une installation d'essai et demander notamment une vérification d'étude, éventuellement accompagnée d'une nouvelle inspection.

De la même façon, le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé peut demander ces informations aux autorités compétentes d'un Etat membre.

Lorsque la vérification d'étude ou l'inspection a été réalisée, un compte rendu complet des conclusions est établi et adressé à l'autorité compétente de l'Etat membre demandeur.

L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé tient dûment compte des résultats des inspections d'installations d'essai et des vérifications d'étude par un Etat membre de l'Union européenne, sans préjudice des dispositions décrites à l'alinéa suivant, pour déterminer le degré de conformité de ces installations aux principes de bonnes pratiques de laboratoire. Ces dispositions s'appliquent, dans la mesure du possible, et notamment afin d'éviter tout risque de double emploi selon le principe de protection des animaux de laboratoire, à la validité des données résultant d'essais conduits selon les bonnes pratiques de laboratoire.

Au cas où l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé et les autorités compétentes de l'autre Etat membre ne parviendraient pas à un accord, la Commission et les autres Etats membres sont informés et les motifs de désaccord sont précisés.

Les Etats membres de l'Union européenne sont informés des résultats des évaluations de la conformité aux bonnes pratiques de laboratoire des installations d'essai situées sur le territoire de chaque Etat. Un rapport relatif à l'application de bonnes pratiques de laboratoire est réalisé annuellement et contient une liste des installations d'essai incluses dans le programme de contrôle, la date à laquelle les inspections se sont déroulées et un bref résumé des conclusions des inspections. Ce rapport est transmis au plus tard le 31 mars par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé à la Commission européenne.