

UNIVERSITÉ DE NANTES
FACULTÉ DE PHARMACIE

ANNÉE 2008

N°4

MÉMOIRE
DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES DE
PHARMACIE HOSPITALIERE ET DES COLLECTIVITES

soutenu devant le Jury interrégional le 21 mars 2008

par Mlle **Ségoène BRIAND**

conformément aux dispositions de l'arrêté du 6 mai 1987 tient lieu de :

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

FABRICATION DES MÉDICAMENTS EXPÉRIMENTAUX
RADIOPHARMACEUTIQUES STÉRILES :
EXIGENCES RÉGLEMENTAIRES ET TECHNIQUES

JURY

Président : M. Christian MERLE, Professeur – UFR pharmacie, Nantes

Membres du Jury :

M. Alain FAIVRE-CHAUVET, Professeur – UFR pharmacie, Nantes

Mme Dominique NAVAS, Pharmacien – CHU Nantes

Mme Nathalie RIZZO-PADOIN, Pharmacien – Hôpital Lariboisière, AP-HP (Paris)

M. Michel CHEREL, Maître de Conférence – UFR Médecine, Nantes

M. Denis GUILLOTEAU, Professeur – UFR pharmacie, Tours

*Ce document a été réalisé en
prenant en compte les textes
communautaires, législatifs et
réglementaires publiés à la date
du 6 mars 2008.*

SOMMAIRE

TABLE DES ABREVIATIONS.....	4
GLOSSAIRE.....	7
INTRODUCTION.....	16
PREMIERE PARTIE : CONTEXTE JURIDIQUE RELATIF A LA FABRICATION DE MEDICAMENTS EXPERIMENTAUX RADIOPHARMACEUTIQUES.....	19
1. ENVIRONNEMENT INSTITUTIONNEL	19
2. LES TEXTES APPLICABLES AUX ACTIVITES RADIOPHARMACEUTIQUES ET DE RECHERCHE BIOMEDICALE	32
SECONDE PARTIE : LES NORMES OPPOSABLES DEFINISSENT LES CONDITIONS DE FABRICATION DES MEDICAMENTS EXPERIMENTAUX RADIOPHARMACEUTIQUES STERILES	44
1. LES BONNES PRATIQUES	44
2. LA PHARMACOPEE.....	96
TROISIEME PARTIE : AUTORISATIONS NECESSAIRES A LA FABRICATION DE MEDICAMENTS RADIOPHARMACEUTIQUES EXPERIMENTAUX.....	107
1. LES ETABLISSEMENTS PHARMACEUTIQUES FABRICANTS	107
2. PHARMACIE A USAGE INTERIEUR DES ETABLISSEMENTS PUBLICS DE SANTE	118
3. RECHERCHE BIOMEDICALE PORTANT SUR UN MEDICAMENT A USAGE HUMAIN	127
QUATRIEME PARTIE : LIMITES, ALTERNATIVES ET PERSPECTIVES	147
1. VERS UNE RATIONALISATION DES COMPETENCES ET UNE MISE A JOUR DES EXIGENCES TECHNIQUES ET ADMINISTRATIVES	147
2. ALTERNATIVES PROPOSEES PAR LES ASSOCIATIONS PROFESSIONNELLES	151
3. ECHANGES ENTRE LES AUTORITES ET LES PROFESSIONNELS	153
CONCLUSION.....	156
LISTE DES TABLEAUX	158
ANNEXES.....	159
BIBLIOGRAPHIE	168
TABLE DES MATIERES	178

TABLE DES ABREVIATIONS

Afssaps	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AIEA	Agence Internationale de l'Energie Atomique
ALARA	As Low As Reasonably Achievable
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ARH	Agence Régionale d'Hospitalisation
ASN	Autorité de Sûreté Nucléaire
ATNC	Agent Transmissible Non Conventionnel
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
BPC	Bonnes Pratiques Cliniques
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
BPP	Bonnes Pratiques de Préparation
BPPH	Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière
cGRPP	current Good Radiopharmacy Practice
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CIPR	Commission Internationale de Protection Radiologique
CPP	Comité de Protection des Personnes
CSP	Code de la Santé Publique
DEMEB	Direction de l'Evaluation des MEDicaments et des produits Biologiques
DIS	Direction des rayonnements Ionisants et de la Santé
DIT	Direction des activités Industrielles et du Transport
DME	Dossier du Médicament Expérimental
DRIRE	Directions Régionales de l'Industrie, de la Recherche et de l'Environnement
EANM	European Association of Nuclear Medicine
EMA	European Medicines Agency (Agence européenne des médicaments)
EuGMP	Eu Guidelines to Good Manufacturing Practice
Euratom	communauté EURopéenne de l'énergie ATOMique
HEPA	Haute Efficacité vis-à-vis des Particules de l'Air
ICH	International Conference on Harmonisation (conférence internationale sur l'harmonisation)
IRSN	Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire

JOCE	Journal Officiel des Communautés Européennes
JORF	Journal Officiel de la République Française
JOUE	Journal Officiel de l'Union Européenne
PIC/S	Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (système de coopération en matière d'inspection pharmaceutique)
PUI	Pharmacie à Usage Intérieur
RCP	Résumé des Caractéristiques des Produits
SROS	Schéma Régional d'Organisation Sanitaire
TEP	Tomographie par Emission de Positons
TSN	Transparence et Sûreté Nucléaire
UECM	Unité Essais Cliniques des Médicaments
UNSCEAR	United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (Comité scientifique des Nations unies sur les effets des sources et rayonnements ionisants)

GLOSSAIRE

GLOSSAIRE

Activité radioactive (BPP) : quotient du nombre de transformations nucléaires spontanées qui se produisent dans une quantité d'un radionucléide pendant un certain temps, par ce temps.

Adjuvant de préparation (BPP) : matières premières entrant dans le procédé de préparation, éliminées dans une étape ultérieure et ne figurant pas dans la composition du produit fini.

Article de conditionnement (BPF, BPP) : tout élément utilisé lors du conditionnement d'une préparation, à l'exclusion de l'emballage destiné au transport ou à l'expédition. Les articles de conditionnement sont appelés primaires ou extérieurs selon qu'ils sont respectivement destinés ou non à être en contact direct avec la préparation.

Campagne (BPP) : mesure technique et organisationnelle limitant la contamination croisée et basée sur la séparation dans le temps

Conditionnement (BPF, BPP) : toutes les opérations, y compris le remplissage et l'étiquetage, que doit subir un produit vrac en vue de devenir un produit fini (une préparation terminée).

Conditionnement extérieur (BPP) : emballage dans lequel se trouve placé le conditionnement primaire le cas échéant.

Conditionnement primaire (BPP) : récipient ou toute autre forme de conditionnement avec lequel le médicament ou le médicament expérimental se trouve en contact direct.

Contamination croisée (BPF, BPP) : contamination d'un produit par un autre.

Contamination microbiologique, biocontamination (référence bibliographie 8) : contaminants appartenant à la catégorie des particules viables ou micro-organismes.

Contamination particulaire (référence bibliographie 8) : contaminants appartenant à la catégorie des particules inertes.

Contrôle en cours de fabrication (BPF) : contrôle effectué au cours de la fabrication d'un médicament en vue de surveiller et si nécessaire d'ajuster le processus afin de s'assurer que le produit est conforme à ses spécifications. Le contrôle de l'environnement ou du matériel peut également être considéré comme un élément du contrôle en cours de fabrication.

Dispositif de transfert (norme EN NF ISO 14644-7) : mécanisme servant à déplacer des matières entre l'intérieur et l'extérieur d'un dispositif séparatif tout en minimisant l'entrée ou la sortie de matières indésirables.

Dispositif séparatif (norme NF EN ISO 14644-7) : équipement utilisant des moyens structurels et dynamiques pour créer des niveaux assurés de séparation entre l'intérieur et l'extérieur d'un volume défini.

Dose absorbée (code du travail) : énergie absorbée par unité de masse.

Dose équivalente (code du travail) : dose absorbée par le tissu ou l'organe, pondérée suivant le type et l'énergie du rayonnement ionisant.

Dossier de lot (BPP) : élément essentiel en termes d'assurance de la qualité et de traçabilité de toute préparation. Le dossier de lot contient toutes les informations et documents relatifs aux matières premières mises en oeuvre, à la préparation, à son étiquetage, à son contrôle, à sa libération (acceptation ou refus), à sa conservation, à sa dispensation, aux anomalies et à sa destruction éventuelles.

Durée de validité (Ph. Eur. 6è Ed.) : durée pendant laquelle la conformité à toutes les spécifications de la monographie est exigée.

Echantillonnage (BPP) : prélèvement d'une quantité représentative d'un lot de matière première ou d'une préparation terminée en vue d'en effectuer l'analyse.

Echantillothèque (BPP) : ensemble des échantillons de matières premières et de préparations terminées selon les dispositions des bonnes pratiques de préparation.

Effluent (référence bibliographique 7) : substance liquide ou gazeuse, produite par l'installation, qui est destinée à l'abandon et qui a vocation à être éliminée par dispersion dans l'environnement à partir du site de production ou à proximité immédiate.

Effluent radioactif (référence bibliographique 7) : effluent dont la nature, l'origine ou le niveau de radioactivité justifie un contrôle de radioprotection.

Étalonnage (BPF) : ensemble des opérations qui établissent, sous certaines conditions précisées, la relation entre les valeurs indiquées par un appareil ou un système de mesure ou encore les valeurs données par une mesure matérielle et les valeurs correspondantes d'un étalon.

Expérimentation des médicaments (article R5121-10 du CSP) : tout les essais chimiques, pharmaceutiques, biologiques, les essais non cliniques et les essais cliniques réalisés sur des médicaments en vue de leur autorisation de mise sur le marché ou après la délivrance de cette autorisation.

Fabricant (article R5124-2 du CSP) : entreprise ou organisme se livrant, en vue de leur vente en gros ou de leur expérimentation sur l'homme à la fabrication de médicaments, produits ou objets, dont les médicaments destinés à l'usage de la médecine humaine, générateurs, trousseaux et précurseurs.

Pour les médicaments expérimentaux, les opérations de suivi desdits médicaments et, s'il y a lieu, de leur retrait sont effectuées par le fabricant, sous la responsabilité du promoteur.

Fabrication (BPF) : toutes les opérations concernant l'achat des matières premières, des articles de conditionnement, la production, le contrôle de la qualité, la libération, le stockage, la distribution des médicaments ainsi que les contrôles correspondants.

Fabrication d'une matière première à usage pharmaceutique (article L5138-2 du CSP) : fabrication complète ou partielle de cette matière première ainsi que les divers procédés de division ou de conditionnement préalables à son incorporation dans un médicament et le stockage, en vue de sa vente.

Générateur (article L5121-1 du CSP) : tout système contenant un radionucléide parent déterminé servant à la production d'un radionucléide de filiation obtenu par élution ou par toute autre méthode et utilisé dans un médicament radiopharmaceutique.

Investigateur (article L1121-1 du CSP) : la ou les personnes physiques qui dirigent et surveillent la réalisation de la recherche sur un lieu.

Isolateur (BPP) : équipement clos qui n'échange pas d'air non filtré ou de contaminants avec l'environnement adjacent et dont la stérilité est à assurer à l'intérieur. Il réalise une barrière physique étanche entre la préparation, le manipulateur et l'environnement.

Libération (BPP) : décision claire d'acceptation ou de refus d'une matière première, d'un article de conditionnement ou d'une préparation terminée par le pharmacien ou le pharmacien auquel il a donné délégation.

Limites de dose (code du travail) : valeurs maximales de référence pour les doses résultant de l'exposition des travailleurs, des femmes enceintes ou allaitant, des apprentis et des étudiants, ainsi que des autres personnes mentionnées à l'article R. 1333-8 du CSP, aux rayonnements ionisants visés par le présent décret et qui s'appliquent à la somme des doses concernées résultant de sources externes de rayonnement pendant la période spécifiée et des doses engagées résultant de l'incorporation pendant la même période.

Lot (BPP) : quantité définie d'une matière première, d'un article de conditionnement ou d'une préparation terminée en une opération ou en une série d'opérations, telle qu'elle puisse être considérée comme homogène. Par exemple : une préparation magistrale pour un seul patient correspond à un lot ; plusieurs préparations magistrales de formules identiques dont la préparation est commune constituent un lot ; une préparation hospitalière ou officinale correspond à un lot.

Matière (BPF de substances actives) : terme général utilisé pour désigner les matières premières (matières premières de départ, réactifs, solvants), les adjuvants de procédé, les intermédiaires, les substances actives, les articles de conditionnement et d'étiquetage.

Matière première (BPF) : toute substance utilisée dans la fabrication d'un médicament, à l'exclusion des articles de conditionnement.

Matière première (BPF de substances actives) : terme général utilisé pour désigner les matières premières de départ, les réactifs et les solvants destinés à être utilisés dans la production des intermédiaires ou des substances actives.

Matière première de départ d'une substance active (BPF de substances actives) : matière première, intermédiaire ou substance active qui est utilisé pour la production d'une substance active et qui est incorporé comme fragment structural significatif de cette substance active.

Matières premières à usage pharmaceutique (article L5138-2 du CSP) : tous les composants des médicaments, c'est-à-dire la ou les substances actives, le ou les excipients, les éléments de mise en forme pharmaceutique destinés à être utilisés chez l'homme ou chez l'animal ou à leur être administrés.

Médicament biologique (article L5121-1 du CSP) : tout médicament dont la substance active est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physiques, chimiques et biologiques ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle.

Médicament radiopharmaceutique (article L5121-1 du CSP) : tout médicament qui, lorsqu'il est prêt à l'emploi, contient un ou plusieurs isotopes radioactifs, dénommés radionucléides, incorporés à des fins médicales.

Particule (norme NF EN ISO 14644-1, juillet 1999) : objet solide ou liquide, dans le cadre de la classification de la propreté de l'air, appartenant à une distribution cumulée qui est fondée sur une taille de limite inférieure se situant dans l'étendue allant de 0,1 µm à 5 µm.

Précurseur (article L5121-1 du CSP) : tout radionucléide (autre que ceux contenu dans les médicaments radiopharmaceutiques et les générateurs) produit pour le marquage radioactif d'une autre substance avant administration.

Préparation (BPP) : terme désignant le produit fini (préparation terminée).

Préparation aseptique en système clos (BPP) : procédé de répartition aseptique permettant le prélèvement et le transfert d'un produit stérile vers un autre contenant stérile dans lequel les systèmes de fermeture des contenants et le matériel de transfert restent en place pendant toute la durée du processus de transfert, uniquement assuré par une aiguille stérile, une tubulure stérile ou tout autre dispositif de transfert stérile. Le transfert du produit stérile est réalisé de telle manière qu'il ne soit jamais en contact avec l'environnement.

Sauf en cas d'un risque toxique, il peut être admis que le prélèvement d'une solution stérile à partir d'une ampoule dans un environnement de classe A peut être considéré comme un transfert en système clos si celui-ci est immédiat.

Préparation magistrale (article L5121-1 du CSP) : tout médicament préparé extemporanément au vu de la prescription destinée à un malade déterminé.

Préparation rendue nécessaire par la recherche biomédicale (BPP) : Produit répondant à la définition du médicament, pouvant être fourni aux personnes qui se prêtent à une recherche biomédicale. Il s'agit, soit du médicament expérimental, soit d'un produit fourni comme médicament associé ou comme médicament de secours, soit un produit utilisé pour obtenir une réponse physiologique.

Production (BPF) : toutes les opérations concernant la préparation d'un médicament, depuis la réception des matières premières et des articles de conditionnement, en passant par leur traitement et le conditionnement, jusqu'à l'obtention du produit fini.

Produit intermédiaire (BPF) : produit partiellement manufacturé qui doit encore subir d'autres étapes de fabrication avant de devenir un produit vrac.

Produit fini (BPF) : médicament qui a subi tous les stades de la fabrication, y compris le conditionnement.

Produit vrac (BPF) : produit qui a subi toutes les étapes de la fabrication à l'exclusion du conditionnement final.

Promoteur (article L1121-1 du CSP) : personne physique ou personne morale qui prend l'initiative d'une recherche biomédicale sur l'être humain, qui en assure la gestion et qui vérifie que son financement est prévu.

Protocole (article R1123-20 du CSP) : document daté, intégrant, le cas échéant, les modifications successives et décrivant le ou les objectifs, la conception, la méthode, les aspects statistiques et l'organisation de la recherche.

Pureté radiochimique (Ph. Eur. 6^e Ed.) : pour un radionucléide donné, rapport, exprimé en pourcentage, de la radioactivité attribuable à la forme chimique indiquée à la radioactivité totale attribuable à ce radionucléide dans la préparation radiopharmaceutique.

Pureté radionucléidique (Ph. Eur. 6^e Ed.) : pour un radionucléide donné, rapport, exprimé en pourcentage, de la radioactivité attribuable à ce radionucléide à la radioactivité totale de la préparation radiopharmaceutique.

Quarantaine (BPF, BPP) : situation des matières premières, des articles de conditionnement et des préparations en cours ou terminées, isolées physiquement ou par d'autres moyens efficaces, dans l'attente d'une décision sur leur libération ou leur refus.

Radiopharmacie (BPP) : Domaine de la pharmacie relatif aux médicaments radiopharmaceutiques, générateurs, trousseaux, précurseurs tels que définis à l'article L. 5121-1 du CSP et, par extension, locaux de la pharmacie à usage intérieur, implantés dans un service de médecine nucléaire, affectés à la préparation et au contrôle de ces produits, ainsi qu'à leur livraison et leur stockage.

Radioprotection (loi n°2006-686 du 13 juin 2006) : protection contre les rayonnements ionisants, c'est à dire l'ensemble des règles, des procédures et des moyens de prévention et de surveillance visant à empêcher ou à réduire les effets nocifs des rayonnements ionisants produits sur les personnes, directement ou indirectement, y compris par les atteintes portées à l'environnement.

Recherche biomédicale portant sur un médicament (article R1121-1 du CSP) : tout essai clinique d'un ou plusieurs médicaments visant à déterminer ou à confirmer leurs effets cliniques, pharmacologiques et les autres effets pharmacodynamiques ou à mettre en évidence tout effet indésirable, ou à en étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination, dans le but de s'assurer de leur innocuité ou de leur efficacité.

Retraitement (BPF) : reprise, à un certain stade de la production, de la totalité ou d'une partie d'un lot de produit de qualité non conforme en vue de lui conférer la qualité requise par une ou plusieurs opérations supplémentaires.

Risque élevé de contamination microbiologique (BPP) : niveau de risque appliqué aux préparations dont au moins l'une des étapes est réalisée en système ouvert.

Risque faible de contamination microbiologique (BPP) : niveau de risque appliqué aux préparations réalisées en système clos avec du matériel stérile et non réutilisable et avec des matières premières stériles.

Risque inhabituel de contamination microbiologique (BPP) : niveau de risque appliqué aux préparations subissant une stérilisation terminale, et dont la nature des matières premières constitue un milieu favorable à la croissance de micro-organismes ou ne peuvent être filtrée avant leur conditionnement. Ce niveau de risque s'applique également aux préparations mises en attente avant leur stérilisation terminale.

Sas (BPF, BPP) : espace clos, muni de deux ou de plusieurs portes ne pouvant être ouvertes en même temps, placé entre deux ou plusieurs pièces (par exemple de différentes classes d'environnement) afin de maîtriser le flux d'air entre ces pièces lors des entrées et des sorties.

Spécialité pharmaceutique (article L5111-2 du CSP) : tout médicament préparé à l'avance, présenté sous un conditionnement particulier et caractérisé par une dénomination spéciale.

Spécifications (BPF) : exigences détaillées auxquelles doivent répondre les produits utilisés ou obtenus en cours de la fabrication. Elles servent de base à l'évaluation de la qualité.

Source radioactive (BPP) : appareil, substance radioactive ou installation pouvant émettre des rayonnements ionisants ou des substances radioactives.

Source radioactive non scellée (code du travail) : source dont la présentation et les conditions normales d'emploi ne permettent pas de prévenir toute dispersion de substance radioactive.

Stérilité (projet BPF, BPP, glossaire) : absence de tout micro-organisme viable.

Trousse (article L5121-1 du CSP) : toute préparation qui doit être reconstituée ou combinée avec des radionucléides dans le produit radiopharmaceutique final.

Validation (BPF) : établissement de la preuve, en conformité avec les principes de bonnes pratiques de fabrication, que la mise en œuvre ou l'utilisation de tout processus, procédure, matériel, matière première, article de conditionnement ou produit, activité ou système permet réellement d'atteindre les résultats escomptés.

Zone (article R231-81, arrêté du 15 mai 2006 JO n°137 du 15 juin 2006) : zone dans laquelle les travailleurs sont susceptibles de recevoir, dans les conditions normales de travail :

- soit une dose efficace dépassant 1 mSv par an ou une dose efficace susceptible d'être reçue en une heure inférieure à 0,0075 mSv.
- soit une dose équivalente dépassant un dixième de l'une des limites suivantes :
 - pour les mains, les avant-bras, les pieds et les chevilles l'exposition reçue au cours de douze mois consécutifs ne doit pas dépasser 500 mSv ;
 - pour la peau, l'exposition reçue au cours de douze mois consécutifs ne doit pas dépasser 500mSv. Cette limite s'applique à la dose moyenne sur toute surface de 1 cm², quelle que soit la surface exposée ;
 - pour le cristallin l'exposition reçue au cours de douze mois consécutifs ne doit pas dépasser 150 mSv ;
- soit, pour l'exposition externe des extrémités (mains, avant-bras, pieds, chevilles), une dose équivalente susceptible d'être reçue en une heure inférieure à 0,2 mSv.

Zone contrôlée (article R231-81, arrêté du 15 mai 2006 JO n°137 du 15 juin 2006) : zone dans laquelle les travailleurs sont susceptibles de recevoir, dans les conditions normales de travail :

- soit une dose efficace de 6 mSv par an ou une dose efficace susceptible d'être reçue en un heure comprise entre 0,0075 mSv et 0,025 mSv ;
- soit une dose équivalente dépassant trois dixièmes de l'une des limites suivantes :
 - pour les mains, les avant-bras, les pieds et les chevilles l'exposition reçue au cours de douze mois consécutifs ne doit pas dépasser 500 mSv ;
 - pour la peau, l'exposition reçue au cours de douze mois consécutifs ne doit pas dépasser 500mSv. Cette limite s'applique à la dose moyenne sur toute la surface de 1 cm², quelle que soit la surface exposée ;
 - pour le cristallin l'exposition reçue au cours de douze mois consécutifs ne doit pas dépasser 150 mSv ;
- soit, pour l'exposition externe des extrémités (mains, avant-bras, pieds, chevilles), une dose équivalente susceptible d'être reçue en une heure comprise entre à 0,2 mSv et 0,65 mSv.

Zone d'atmosphère contrôlée (BPF) : zone dont le contrôle de la contamination particulaire et microbienne dans l'environnement est défini et qui est construite et utilisée de façon à réduire l'introduction, la multiplication ou la persistance de substances contaminantes.

Zone interdite (article R231-81, arrêté du 15 mai 2006 JO n°137 du 15 juin 2006) : zone à l'intérieur de la zone contrôlée, où les doses efficaces ou équivalentes susceptibles d'être reçues en une heure ou le débit d'équivalent de dose sont égaux ou supérieurs à l'une des valeurs maximales définies pour les zones contrôlées oranges.

Zone spécialement réglementée (article R231-81, arrêté du 15 mai 2006 JO n°137 du 15 juin 2006) : deux zones spécialement réglementées sont définies, la zone contrôlée jaune et la zone contrôlée orange :

la zone contrôlée jaune est une zone à l'intérieur de la zone contrôlée, où :

- la dose efficace susceptible d'être reçue en une heure est comprise entre 0,0025 mSv et 2 mSv, et où la dose équivalente (mains, avant-bras, pieds, chevilles) susceptible d'être reçue en une heure est comprise entre 0,65 mSv et 50 mSv ;
- pour l'exposition externe du corps entier, le débit d'équivalent de dose ne doit pas dépasser 2 mSv/h.

la zone contrôlée orange est une zone à l'intérieur de la zone contrôlée, où :

- la dose efficace susceptible d'être reçue en une heure est comprise entre 2 mSv et 100 mSv, et où la dose équivalente (mains, avant-bras, pieds, chevilles) susceptible d'être reçue en une heure est comprise entre 50 mSv et 2,5 Sv ;
- pour l'exposition externe du corps entier, le débit d'équivalent de dose ne doit pas dépasser 100 mSv/h.

INTRODUCTION

INTRODUCTION

La médecine nucléaire est la spécialité médicale qui utilise des médicaments contenant des radioéléments à des fins diagnostiques ou thérapeutiques.

L'activité diagnostique représente sa principale activité. Les différents radioéléments utilisés dans ce cadre sont des émetteurs de photons gamma ou de particules β^+ permettant de réaliser des examens d'imagerie fonctionnelle. Le déploiement des techniques d'imagerie utilisant la tomographie par émissions de positons (TEP) participe au développement de cette spécialité.

Parallèlement à cela, les indications thérapeutiques proposées par la médecine nucléaire sont aujourd'hui en plein essor grâce au développement de nouvelles molécules radioactives. Celles-ci contiennent des radioéléments émetteurs β^- et α nécessitant souvent une mise en forme galénique spécifique pour pouvoir atteindre l'organe cible à traiter. Elles sont le plus souvent administrées par voie parentérale.

L'intérêt de nouvelles préparations radiopharmaceutiques en TEP ou en thérapie a été et continue d'être démontré sur de petites séries « locales » grâce à la réalisation de préparations magistrales radiopharmaceutiques qui représentent l'alternative la plus facile à l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en l'absence d'essai clinique et faute de monographies adaptées de la Pharmacopée ⁽¹⁾.

La réalisation de ces préparations magistrales est assurée par des pharmaciens spécialisés en radiopharmacie¹. Depuis la reconnaissance de cette spécialité radiopharmaceutique en 2003, les radiopharmaciens développent au niveau des centres hospitaliers universitaires (CHU) les activités de fabrication, de contrôles et de gestion des médicaments radiopharmaceutiques.

Grâce à l'implication forte des radiopharmaciens et l'appui des médecins nucléaires, le développement de ces nouveaux moyens diagnostiques et de ces nouvelles thérapies doit être envisagé dans le cadre de recherches biomédicales. Ce développement est déjà bien engagé, puisque de nombreux essais cliniques sont en cours, particulièrement dans le domaine de la cancérologie.

¹ arrêté du 1^{er} décembre 2003 relatif aux qualifications et à la formation des pharmaciens utilisant des médicaments radiopharmaceutiques dans les établissements de santé et les syndicats interhospitaliers (JORF n°25 du 30/01/2004, p 2185)

En 2007 par exemple, quatre essais de radioimmunothérapie ont été menés (ibritumomab-yttrium-90 et hLL2-yttrium-90 dans le lymphome, di-DTPA-TL-iode-131 (BRD 03-2U) dans le cancer médullaire de la thyroïde, radium-223 (alpharadin®) dans les douleurs métastatiques osseuses) et autant voire plus en imagerie, notamment avec le [¹⁸F]-fluorodésoxyglucose (FDG).

Le but de ce travail est de faire le point sur les règles à suivre dans le cadre des recherches biomédicales utilisant des médicaments radiopharmaceutiques, afin de faciliter les démarches de construction des dossiers de demande d'autorisation préparés par les centres auprès des autorités de tutelle.

Nous exposerons donc dans une première partie, le contexte juridique qui encadre les activités de fabrication de ces médicaments afin de percevoir l'environnement dans lequel ils s'inscrivent. Puis nous détaillerons le contenu des références techniques opposables compte tenu du fait que les moyens mis en œuvre doivent tenir compte de l'usage auquel le médicament radiopharmaceutique est destiné et de sa nature radioactive.

Nous préciserons ensuite la marche à suivre pour obtenir les autorisations nécessaires à la réalisation des recherches biomédicales. Nous nous limiterons aux essais menés au sein d'établissements de santé, réalisés à partir de trousse, de précurseurs ou de médicaments radiopharmaceutiques fabriqués par des établissements pharmaceutiques ou des pharmacies d'établissements de santé.

Enfin, nous mettrons en perspective les limites que peuvent présenter les exigences réglementaires et techniques et les évolutions à venir.

PREMIERE PARTIE
CONTEXTE JURIDIQUE RELATIF A LA
FABRICATION DE MEDICAMENTS
EXPERIMENTAUX
RADIOPHARMACEUTIQUES

PREMIERE PARTIE : CONTEXTE JURIDIQUE RELATIF A LA FABRICATION DE MEDICAMENTS EXPERIMENTAUX RADIOPHARMACEUTIQUES

1. Environnement institutionnel

1.1. Les institutions en charge des activités pharmaceutiques

En France, trois institutions encadrent les activités pharmaceutiques de fabrication des médicaments. Il s'agit de l'Agence européenne des médicaments (EMA), de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) et des Agences régionales d'hospitalisation (ARH). Chacune d'elle intervient selon les prérogatives législatives et réglementaires qui leur sont accordées.

Parmi ses prérogatives, l'EMA intervient dans l'évaluation scientifique des médicaments à usage humain, dont l'évaluation des essais cliniques conformément à la **directive 2001/20/CE du 4 avril 2001²**.

L'Afssaps, quant à elle, encadre les activités exercées au sein d'établissements pharmaceutiques et les activités destinées à la mise en place de recherches biomédicales en France. Elle participe également à l'élaboration et à la mise en œuvre des règles nationales, des règles communautaires et des accords internationaux relatifs aux produits de santé (article R5311-2 du CSP) ; à titre d'exemple, elle participe à l'élaboration des recommandations du système de coopération en matière d'inspection pharmaceutique (PIC/S) et à l'harmonisation des exigences techniques applicables au développement des médicaments menée par la Conférence internationale sur l'harmonisation (ICH). Ces deux organisations internationales mènent des travaux sur les bonnes pratiques de fabrication de produits de santé souvent repris pour l'élaboration des textes réglementaires communautaires et nationaux

² Directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain (JOCE n°L121 du 01/05/2001, p 34)

Enfin les ARH organisent chacune dans leur région, les offres de soins et notamment autorisent l'ouverture des pharmacies à usage intérieur (PUI) des établissements de santé.

1.1.1. L'Agence européenne des médicaments

L'EMA est une institution de l'Union européenne créée en 1995 par le **règlement (CEE) n°2309/93 du 22 juillet 1993**³. Celle-ci a pour mission la protection et la promotion de la santé publique.

Elle intervient pour promouvoir l'innovation et la recherche. Elle publie des recommandations élaborées par la Commission européenne qui répondent aux exigences prévues dans les directives européennes concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à la recherche biomédicale. Ces recommandations doivent permettre d'harmoniser au sein des Etats membres de la Communauté européenne les procédures de déroulement des essais cliniques de médicaments.

Les recommandations publiées par l'EMA concernant la demande d'autorisation de recherche biomédicale ou concernant spécifiquement les médicaments expérimentaux figurent en annexe 1 « *recommandations publiées par l'EMA* ». Avec des délais variables selon les Etats, ces recommandations sont traduites dans le droit de chaque pays de la Communauté européenne.

1.1.2. L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

L'Afssaps a été créée par la **loi n°98-535 du 1^{er} juillet 1998**⁴. Cette agence est un établissement public de l'Etat à caractère administratif placé sous la tutelle du ministre chargé de la santé (article R5311-1 du CSP).

³ règlement (CEE) n°2309/93 du Conseil du 22 juillet 1993 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et à usage vétérinaire et instituant une agence européenne pour l'évaluation des médicaments (JOCE n°L214 du 24/08/1993, p 0001).

⁴ 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 (JORF n°151 du 02/07/1998, p 10056)

1.1.2.1. Organisation de l'Afssaps

article L5322-2 du CSP

L'Afssaps est dirigée par un directeur général nommé par **décret en date du 19 février 2007**⁵ pour une durée de trois ans renouvelable. Il prend, au nom de l'Etat, les décisions qui relèvent de la compétence de l'Agence en ce qui concerne les médicaments à usage humain et les dispositifs médicaux, compte tenu des dispositions législatives du CSP.

Ses décisions ne sont susceptibles d'aucun recours hiérarchique, sauf en cas de menace grave pour la santé publique ; le ministre chargé de la santé peut dans ce cas intervenir sur une décision.

L'Afssaps est organisée en directions correspondant chacune à un domaine de compétence. La « direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques » (DEMEB) est divisée en département ; parmi ces départements nous pouvons citer le « département de l'évaluation des médicaments à statut particulier et des essais cliniques », le « département de l'évaluation de la qualité pharmaceutique », le « département de l'évaluation des produits biologiques » et le « département de l'évaluation thérapeutique des demandes d'AMM ». Chacun de ces départements est également divisé en unités ou en cellules. L'« unité essais cliniques des médicaments » (UECM) appartient au « département de l'évaluation des médicaments à statut particulier et des essais cliniques » et la « cellule médicaments radio-pharmaceutiques » appartient au « département de l'évaluation thérapeutique des demandes d'AMM ».

La « direction de l'inspection et des établissements » reçoit les demandes d'autorisation d'ouverture d'établissement pharmaceutique. Cette direction est notamment composée du « département inspection des produits pharmaceutiques et cosmétiques », qui lui-même est divisé en unités dont l'« unité inspection des médicaments chimiques » chargée de l'inspection de ces mêmes établissements.

⁵ décret du 19 février 2007 portant nomination du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé - M. Marimbert (Jean) (JORF n°43 du 20/02/2007, p 3002)

1.1.2.2. Encadrement des activités de santé

article L5311-1 du CSP, article R5311-2 du CSP, article R5121-11 du CSP

D'une façon générale, l'Afssaps est chargée de l'application des lois et des règlements relatifs aux médicaments à usage humain. Pour aller dans ce sens, les décisions prises par le directeur général de l'Afssaps portent notamment sur l'évaluation de la qualité pharmaceutique, les essais cliniques, la fabrication, la préparation, l'importation, l'exportation, la distribution en gros, le conditionnement, la conservation des médicaments à usage humain, y compris les préparations magistrales, hospitalières ainsi que les matières premières à usage pharmaceutique. Les produits d'origine humaine ou animale sont également concernés par les décisions émanant de l'Afssaps.

Outre l'application des lois et des règlements, l'Afssaps participe à leur élaboration, à la demande du ministre chargé de la santé. Elle participe également à l'élaboration de documents de référence tel que la Pharmacopée⁶ qui, finalisés, possèdent un caractère opposable vis-à-vis des organismes inspecteurs de la Pharmacie.

1.1.2.3. Contrôle et inspection

article L5311-2 du CSP, article L5313-1 du CSP, article L5313-3 du CSP, article R5313-3 du CSP, article R5313-4 du CSP

L'application des lois et des règlements destinés à encadrer les activités nécessaires à l'obtention et l'utilisation de médicaments à usage humain de qualité requise est contrôlée par les inspecteurs de l'Afssaps. Outre ses inspecteurs, l'Afssaps peut demander aux ministres concernés de faire intervenir les agents de l'Etat. Ainsi, les pharmaciens inspecteurs de l'Afssaps et les pharmaciens inspecteurs de santé publique procèdent, selon une périodicité fixée par le directeur général de l'Afssaps, à l'inspection des établissements pharmaceutiques.

Au cours des inspections, ils procèdent à toute expertise et à tout contrôle technique relatifs aux médicaments à usage humain, aux substances entrant dans leur composition, ainsi qu'aux méthodes et moyens de fabrication, de conditionnement, de contrôle, de conservation et de transport qui leur sont appliqués. Des échantillons de médicaments ou de produits entrant

⁶ Arrêté du 21 août 2007 portant additif n°77 à la Pharmacopée (JORF n°201 du 31/08/2007, p 14435)
Arrêté du 18 décembre 2007 portant additif n°78 à la Pharmacopée (JORF n°0302 du 29/12/2007, p 21792)

dans leur composition doivent être mis à disposition gratuitement aux agents de l’Afssaps pour les besoins d’expertises et de contrôles.

Les informations recueillies font ensuite l’objet d’un rapport d’inspection transmis au directeur général de l’Afssaps. Ce rapport est communiqué à la personne responsable de l’établissement ou du lieu inspecté, qui dispose alors d’un délai de quinze jours pour faire valoir ses observations.

Lorsqu’une expertise ou un contrôle est mené sur une recherche biomédicale, le rapport d’inspection est tenu à la disposition du promoteur à l’exception des éléments confidentiels. Il peut aussi être communiqué sur demande motivée au comité de protection des personnes concernées par la recherche, et pour les recherches portant sur le médicament aux autres Etats membres et à l’Agence européenne des médicaments.

1.1.2.4. Autorisation d’ouverture d’établissement pharmaceutique fabricant **article L5124-1 du CSP, article L5124-3 du CSP**

L’Afssaps intervient au premier plan sur les questions relatives à l’exercice d’une activité pharmaceutique, telle que la fabrication de médicaments à usage humain, de médicaments expérimentaux à usage humain. En effet, ces activités de fabrication ne peuvent être réalisées que dans des établissements pharmaceutiques ayant été préalablement autorisés à exercer ces activités par le directeur général de l’Afssaps. Celui-ci peut également suspendre ou retirer cette autorisation en cas d’infraction aux dispositions législatives et réglementaires auxquelles sont soumises ces établissements.

Toutes les autorisations d’activités pharmaceutiques, sans exception, sont délivrées selon les modalités de l’**arrêté du 18 mai 2000**⁷.

La procédure de demande d’autorisation d’ouverture d’établissements pharmaceutiques à activité nucléaire présente une particularité du fait de la détention de radionucléides dans l’établissement. Pour l’heure, les demandes d’ouverture d’établissements pharmaceutiques à activité nucléaire font l’objet d’une autorisation unique délivrée par le directeur général de l’Afssaps selon les modalités prévues dans l’**arrêté du 18 mai 2000** et les dispositions du CSP antérieures au 7 novembre 2007 et applicables au régime d’autorisation de fabrication de

⁷ arrêté du 18 mai 2000 relatif aux conditions d’ouverture et de modification des établissements pharmaceutiques mentionnés à l’article R5106 du code de la santé publique, à l’exception des établissements relevant du ministre chargé des armées (JORF du 26/05/2000, p 7921)

radionucléides destinés à des fins médicales. Ainsi, au dossier de demande d'autorisation d'ouverture d'établissement pharmaceutique, il faut ajouter un dossier complémentaire spécifique à l'activité nucléaire.

Cette autorisation unique délivrée par l'Afssaps est en cours de modification. En effet, les dispositions réglementaires relatives aux activités nucléaires ont été modifiées récemment par le **décret n°2007-1582 du 7 novembre 2007**⁸ et entreront en vigueur à la date de publication des décisions de l'Autorité de sûreté nucléaire (ASN) prévues à l'article R1333-43 du CSP.

Les modalités d'ouverture des établissements pharmaceutiques seront développées dans la troisième partie.

1.1.2.5. Autorisation de recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain

article L1123-8 du CSP, article L1123-12 du CSP, article L5311-1 du CSP, projet de loi adopté par le Sénat le 17 octobre 2007 ratifiant l'ordonnance n°2007-613 du 26 avril 2007⁹, article R1123-29 du CSP

En France, la mise en oeuvre d'une recherche biomédicale est soumise à autorisation de la part des autorités compétentes. Jusqu'au 31 mars 2008, deux autorités compétentes interviennent ; il s'agit de l'Afssaps lorsque les produits expérimentaux sont à finalité sanitaire ou cosmétique, et du ministre chargé de la santé dans les autres cas.

Au 1^{er} avril 2008, l'unique autorité compétente en la matière devrait être l'Afssaps.

Elle doit évaluer l'intérêt des recherches biomédicales dans un souci de santé publique. Pour cela, elle considère le niveau de sécurité, de qualité et les conditions d'utilisation des médicaments expérimentaux ; elle considère également le niveau de sécurité et de suivi des personnes se prêtant à la recherche biomédicale.

C'est l'UECM qui est responsable de l'autorisation et du suivi des recherches biomédicales portant sur les médicaments conduits en France.

⁸ décret n°2007-1582 du 7 novembre 2007 relatif à la protection des personnes contre les dangers des rayonnements ionisants et portant modification du code de la santé publique (JORF n°260 du 09/11/2007, p 18419)

⁹ ordonnance n° 2007-613 du 26 avril 2007 portant diverses dispositions d'adaptation au droit communautaire dans le domaine du médicament (JORF n°99 du 27/04/2007, p 7515)

1.1.3. L'Agence régionale d'hospitalisation

L'ARH est une institution née de l'**ordonnance n°96-346 du 24 avril 1996**¹⁰. Elle est placée sous la tutelle du ministre chargé de la santé et de la sécurité sociale, et dirigée par un directeur (article L6115-2 du CSP).

1.1.3.1. Le directeur général de l'ARH

article L5126-1 du CSP, article L5126-9 du CSP, article L5126-11 du CSP, article L6115-1 du CSP, article L6115-3 du CSP

Le directeur exerce au nom de l'Etat des attributions relatives aux établissements de santé définies dans le CSP, ainsi que des attributions relatives aux établissements de soins prévues dans le code de la sécurité sociale ; il est donc soumis à l'autorité des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale.

A titre d'exemples, il accorde les autorisations d'ouverture de pharmacie à usage intérieur des établissements de santé, des groupements de coopération sanitaire et des syndicats interhospitaliers.

1.1.3.2. Missions de l'ARH

article L6115-1 du CSP, article L6122-1 du CSP, article R6122-25 du CSP, article R6122-26 du CSP

L'ARH a pour mission de définir et de mettre en œuvre la politique régionale d'offre de soins hospitaliers à travers le schéma régional d'organisation sanitaire (SROS) et les contrats pluriannuels d'objectifs et de moyens conclu avec les établissements. Elle a également pour mission d'analyser et de coordonner l'activité des établissements de santé et de contrôler leur fonctionnement. Ainsi, les projets relatifs à la création de tout établissement de santé, la création, la conversion et le regroupement des activités de soins, et l'installation des équipements matériels lourds sont soumis à autorisation de la part de l'ARH. Les activités de médecine nucléaire et de traitement du cancer font partie des activités de soins autorisées par l'ARH. Les caméras à scintillation munies ou non de détecteur d'émission de positions en coïncidence, les tomographes à émissions, les caméras à positons et les cyclotrons à utilisation

¹⁰ ordonnance n°96-346 du 24 avril 1996 portant réforme de l'hospitalisation publique et privée (JORF n°98 du 25/04/1996, p6324)

médicale appartiennent à la liste des équipements matériels lourds nécessitant une autorisation de la part de l'ARH.

L'Agence régionale est donc incontournable pour permettre aux établissements de santé de développer une activité de recherche biomédicale en médecine nucléaire. Elle va autoriser l'installation d'équipements lourds dédiés à cette activité médicale. En parallèle, l'Afssaps valide la mise en place d'essais cliniques sur le médicament radiopharmaceutique.

1.1.3.3. Contrôle et inspection

article L6116-1 du CSP, article L6116-2 du CSP, article R1421-13 du CSP

L'exécution des lois et des règlements qui se rapportent à la santé publique est contrôlée à l'intérieur des établissements de santé et des organismes exerçant les missions d'établissements de santé. Les contrôles sont exercés à l'initiative du directeur de l'ARH et menés par les pharmaciens inspecteurs de santé publique lorsqu'il s'agit d'activités pharmaceutiques.

1.1.3.4. Autorisations relatives aux pharmacies à usage intérieur des établissements de santé

article L5126-1 du CSP, article L5126-7 du CSP, article R5126-16 du CSP

Le directeur de l'ARH accorde l'autorisation de création, de transfert ou de suppression de certaines PUI, et notamment celles des établissements de santé. Pour cela, il prend avis auprès du directeur régional des affaires sanitaires et sociales et auprès de la section H de l'Ordre national des pharmaciens pour toutes considérations réglementaires et techniques.

Il accorde également l'autorisation d'activités pharmaceutiques optionnelles au sein de ces PUI, notamment l'activité de préparation de médicaments radiopharmaceutiques et de préparation pour la recherche biomédicale. L'autorisation permettant la réalisation de préparations rendues nécessaires par les recherches biomédicales n'est délivrée qu'aux PUI des établissements de santé.

Dans le cadre de ces recherches, les PUI des établissements de santé peuvent être exceptionnellement autorisés à distribuer des produits, des substances ou des médicaments utilisés dans le cadre d'une recherche biomédicale à d'autres PUI d'établissements de santé.

Cette autorisation n'est pas délivrée par le directeur de l'ARH mais par le directeur général de l'Afssaps.

Les modalités d'ouverture de ces PUI seront développées dans la troisième partie.

1.2. Les institutions en charge des activités nucléaires

1.2.1. Les recommandations internationales relatives à la radioprotection

Les recommandations internationales relatives à la radioprotection naissent dans un contexte de leucémies des radiologues. La Société internationale de radiologie crée un comité des unités de mesure des rayonnements en 1925, puis un comité de protection contre les rayons X et le radium en 1928. Cette dernière est aujourd'hui la Commission internationale de protection radiologique (CIPR).

Après la deuxième guerre mondiale, des organismes internationaux se créent. Il s'agit notamment de l'UNSCEAR et de l'AIEA.

1.2.1.1. United nations scientific committee on the effects of atomic radiation

Le Comité scientifique des Nations unies sur les effets des sources et rayonnements ionisants connu sous l'acronyme « UNSCEAR » a été créé en 1955 par l'Assemblée générale des Nations unies. Elle a un rôle scientifique puisqu'elle compile les publications scientifiques internationales concernant les sources et les effets biologiques des rayonnements ionisants, puis synthétise les connaissances sous forme de rapports détaillés. L'UNSCEAR propose alors des estimations de risque, mais ne fixe pas de limites de dose et n'instaure pas de dispositions en matière de radioprotection ⁽²⁾.

Ce travail périodique de synthèse est essentiel à la mise en place de mesure de radioprotection, notamment en ce qui concerne la relation dose-effet. Les conclusions de l'UNSCEAR orientent le choix des recommandations de la CIPR.

1.2.1.2. Commission internationale de protection radiologique

La Commission internationale de protection radiologique (CIPR) élabore les recommandations de radioprotection sur la base des connaissances scientifiques. C'est cet organisme qui a élaboré les premières recommandations internationales de radioprotection, en particulier en matière de limites de doses.

Certaines de ces recommandations ont été reprises dans les directives européennes et notamment la **directive 96/29/Euratom du 13 mai 1996¹¹** et la **directive 97/43/Euratom du 30 juin 1997¹²**, qui sont des transpositions de la recommandation CIPR60 publiée en 1990 ⁽³⁾.

1.2.1.3. Agence internationale de l'énergie atomique

L'Agence internationale de l'énergie atomique (AIEA) est une organisation autonome qui coopère avec l'Organisation des Nations unies. Elle a dans ses missions la responsabilité d'éditer des textes appelés « normes de sûreté nucléaire et de sûreté radiologique » dans lesquels sont décrits les principes et les pratiques de sûreté.

Ces textes sont proposés aux Etats membres de l'AIEA au même titre que les textes de la CIPR, pour servir de base à leur réglementation nationale.

1.2.1.4. Communauté européenne à l'énergie atomique

Le **Traité instituant la Communauté européenne de l'énergie atomique (Euratom)** est entré en vigueur le 1^{er} janvier 1958. Ce traité donne compétence à l'Euratom pour établir des normes de sécurité uniformes pour la protection sanitaire de la population et des travailleurs contre les dangers des rayonnements ionisants, et pour veiller à leur application.

¹¹ directive 96/29/Euratom du Conseil du 13 mai 1996 fixant les normes de base relatives à la protection sanitaire de la population et des travailleurs contre les dangers résultant des rayonnements ionisants (JOCE n°L159 du 29/06/1996, p 0001 – rectificatif au JOCE n°L314 du 14/12/1996)

¹² directive 97/43/Euratom du Conseil du 30 juin 1997 relative à la protection sanitaire des personnes contre les dangers des rayonnements ionisants lors d'expositions à des fins médicales, remplaçant la directive 84/466/Euratom (JOCE n°L180 du 09/07/1997, p 22)

Des normes de base sont alors établies pour la première fois par l'Euratom en 1959 au moyen des **directives du 2 février 1959**¹³ puis ont été régulièrement réévaluées jusqu'à leurs abrogations par la **directive 96/29/Euratom du 13 mai 1996**¹⁴ qui a pris effet le 13 mai 2000. Suite à celle-ci, la **directive 97/43/Euratom du 30 juin 1997**¹⁵ est publiée.

Nous reviendrons sur ces deux directives au « 2.1. Droit communautaire et droit français ».

1.2.2. L'Autorité de sûreté nucléaire

L'ASN est une autorité administrative indépendante depuis la publication de la **loi n°2006-686 du 13 juin 2006**¹⁶ dite loi « TSN » et la première réunion de son Collège en date du 13 novembre 2006. Ses activités s'articulent autour de trois thèmes : la réglementation, le contrôle et l'information au public.

1.2.2.1. Organisation de l'ASN

Le Collège de l'ASN est son organe directeur. Il est composé de cinq membres nommés par le **décret du 8 novembre 2006**¹⁷ en raison de leurs compétences dans les domaines de la sûreté et de la radioprotection. Trois des membres, dont le président, sont désignés par le président de la République. Les deux autres membres sont désignés respectivement par le président de l'Assemblée nationale et par le président du Sénat.

Outre ce Collège, l'ASN est composée de services centraux regroupant la direction générale, le secrétariat général, le cabinet, la mission juridique et organisation, ainsi que six directions ayant chacune un domaine de compétence. C'est la direction des rayonnements ionisants et de la santé (DIS) qui intervient pour toutes activités liées à la santé.

¹³ directives fixant les normes de base relatives à la protection sanitaire de la population et des travailleurs contre les dangers résultant des radiations ionisantes (JOCE n°L011 du 20/02/1959, p 0221)

¹⁴ directive 96/29/Euratom du Conseil du 13 mai 1996 fixant les normes de base relatives à la protection sanitaire de la population et des travailleurs contre les dangers résultant des rayonnements ionisants (JOCE n°L159 du 29/06/1996, p 0001 – rectificatif au JOCE n°L314 du 14/12/1996)

¹⁵ directive 97/43/Euratom du Conseil du 30 juin 1997 relative à la protection sanitaire des personnes contre les dangers des rayonnements ionisants lors d'expositions à des fins médicales, remplaçant la directive 84/466/Euratom (JOCE n°L180 du 09/07/1997, p 22)

¹⁶ loi n°2006-686 du 13 juin 2006 relative à la transparence et à la sécurité en matière nucléaire (JORF n°136 du 14/06/2006, p 8946)

¹⁷ décret du 8 novembre 2006 portant nomination du président et des membres de l'Autorité de sûreté nucléaire (JORF n°260 du 09/11/2006, p 16824)

Au niveau régional, onze divisions de l'ASN territorialement compétentes sont réparties au sein des directions régionales de l'industrie, de la recherche et de l'environnement (DRIRE).

1.2.2.2. Missions de l'ASN

loi n°2006-686 du 13 juin 2006 (articles 3 et 4), article R1333-43 du CSP, article R1333-112 du CSP

Au plan international, l'ASN contribue à ce que les textes de référence publiés énoncent les meilleurs principes et reflètent les meilleures pratiques. Sur le plan européen, elle participe à l'élaboration du droit communautaire et à l'harmonisation des principes et des normes.

En France, elle est en charge de l'élaboration de la réglementation de la radioprotection et du contrôle de son application. Cette réglementation résulte de la transposition des directives Euratom citées précédemment et qui ont été adoptées sur la base des recommandations internationales de radioprotection.

En matière réglementaire, l'ASN donne son avis au Gouvernement sur les projets de décrets et d'arrêtés ministériels de nature réglementaire relatifs à la sécurité nucléaire, et prend des décisions réglementaires à caractère technique pour compléter les modalités d'application des décrets et arrêtés pris en matière de sûreté nucléaire ou de radioprotection, à l'exception de ceux ayant trait à la médecine du travail. Pour certaines de ces décisions, l'ASN s'appuie sur des expertises techniques extérieures, notamment celles de l'Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire (IRSN)¹⁸.

Ces décisions seront homologuées par le ministre chargé de la santé, ainsi que le ministre du travail le cas échéant.

1.2.2.3. Contrôle et inspection

loi n°2006-686 du 13 juin 2006 (article 4), article R1333-99 du CSP, article R231-86-3 du code du travail

Ce sont les agents des onze divisions décentralisées qui assurent le contrôle de l'ensemble des activités et des installations nucléaires réparties sur le territoire.

Les inspecteurs de la radioprotection désignés parmi les agents de l'ASN contrôlent le respect des règles en matière de radioprotection auxquelles sont soumises les activités nucléaires. Ces inspecteurs contrôlent notamment les installations industrielles et les installations hospitalières.

¹⁸ décret n° 2002-254 du 22 février 2002 relatif à l'Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire (JORF n°48 du 26/02/2002, p 3585)

Ces inspecteurs peuvent se faire communiquer, à leur demande et par le chef d'établissement, toute information utile permettant de justifier les mesures prises en terme de radioprotection. Ils peuvent également demander au chef d'établissement de faire procéder par un organisme de contrôle agréé, les contrôles techniques d'ambiance et les contrôles techniques de radioprotection des sources et des appareils émetteurs de rayonnements ionisants, des dispositifs de protection et d'alarme ainsi que les instruments de mesure, en vue de vérifier le respect des règles de radioprotection.

1.2.2.4. Autorisation d'activité nucléaire

article R1333-17 du CSP, article R1333-18 du CSP

C'est la DIS qui prend en charge les autorisations et le contrôle des activités nucléaires relatives aux activités de fabrication de médicaments radiopharmaceutiques, de générateurs ou de précurseurs. Jusqu'à présent, l'autorisation d'ouverture d'établissement pharmaceutique à activité nucléaire est soumise à une autorisation unique délivrée par l'Afssaps tel qu'il a été précisé « 1.1.2.1.3. Autorisation d'ouverture d'établissement pharmaceutique fabricant ».

Ce régime d'autorisation unique est en cours d'évolution vers un régime à double autorisation depuis la publication de la **loi TSN¹⁹** et du **décret n°2007-1582 du 7 novembre 2007²⁰** qui modifient le régime des autorisations relatives à l'utilisation des rayonnements ionisants dans les domaines de la santé.

Ainsi, les ouvertures d'établissement fabricant à activité nucléaire seront soumises à une autorisation d'activité pharmaceutique délivrée par le directeur général de l'Afssaps et à une autorisation d'activité nucléaire délivrée par le président de l'ASN.

Quant à l'autorisation de détention et d'utilisation de radionucléides en médecine nucléaire et en recherche biomédicale, la demande est soumise à l'une des divisions territoriales de l'ASN ou à la DIS selon les modalités précisées dans le formulaire « *demande d'autorisation de détention et d'utilisation de radionucléides en médecine nucléaire et en recherche biomédicale* » ⁽⁴⁾. Son contenu sera modifié au besoin pour prendre en considération les nouvelles dispositions réglementaires.

¹⁹ loi n°2006-686 du 13 juin 2006 relative à la transparence et à la sécurité en matière nucléaire (JORF n°136 du 14/06/2006, p 8946)

²⁰ décret n°2007-1582 du 7 novembre 2007 relatif à la protection des personnes contre les dangers des rayonnements ionisants et portant modification du code de la santé publique (JORF n°260 du 09/11/2007, p 18419)

Ces nouvelles dispositions entreront en vigueur à la date de publication des décisions réglementaires de l'ASN prévues pour le deuxième semestre 2008.

En attendant, le **décret n°2007-1582 du 7 novembre 2007**²¹ prévoit à l'article 40 des dispositions transitoires. Dans la situation présente, les autorisations d'activités nucléaires précitées délivrées pour une durée de cinq ans, selon les modalités antérieures à la **loi TSN**²² restent valables jusqu'à leurs dates d'expiration sans aller au-delà du 7 novembre 2012.

2. Les textes applicables aux activités radiopharmaceutiques et de recherche biomédicale

2.1. Droit communautaire et droit français

2.1.1. Droit communautaire

2.1.1.1. Le médicament expérimental

L'encadrement juridique dont bénéficie la réalisation d'essais cliniques sur le médicament comporte un double intérêt. D'une part, il protège les personnes disposées à participer à la recherche biomédicale, et dans la mesure du possible leur apporte tout bénéfice dans leur prise en charge médicale. D'autre part, il donne un crédit scientifique à la nouvelle thérapeutique proposée afin d'assurer son développement jusqu'à sa mise sur le marché.

C'est la **directive 65/65/CEE du 26 janvier 1965**²³ qui amorce l'organisation du droit communautaire relatif à la législation du médicament. Cette première directive formalise la volonté des pays membres de la Communauté économique européenne de l'époque d'assurer la protection de la santé publique et de faciliter la libre circulation des médicaments sur le

²¹ décret n°2007-1582 du 7 novembre 2007 relatif à la protection des personnes contre les dangers des rayonnements ionisants et portant modification du code de la santé publique (JORF n°260 du 09/11/2007, p 18419)

²² loi n°2006-686 du 13 juin 2006 relative à la transparence et à la sécurité en matière nucléaire (JORF n°136 du 14/06/2006, p 8946)

²³ directive 65/65/CEE du 26 janvier 1965 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques (JOCE n°022 du 09/02/1965, p 0369)

marché européen. Ce double objectif passe par l'adoption de positions communes entre les Etats membres de la Communauté.

Depuis l'adoption de ce texte, l'arsenal législatif de la Communauté européenne s'est étoffé. Les principales directives européennes relatives aux médicaments expérimentaux à usage humain sont au nombre de trois.

La **directive 2001/20/CE du 4 avril 2001**²⁴ a pour objectif la rationalisation des conditions de réalisation des essais cliniques au sein de la Communauté européenne. Pour atteindre cet objectif, ce texte prévoit l'harmonisation et la simplification des dispositions administratives relatives à ces essais, ainsi que l'harmonisation des exigences techniques applicables au développement des médicaments expérimentaux. Cette directive prévoit également l'adoption de principes de bonnes pratiques cliniques (BPC) et d'exigences minimales pour l'octroi de l'autorisation de fabrication de médicaments expérimentaux.

Les exigences de fabrication à appliquer aux médicaments expérimentaux sont définies par la **directive 2003/94/CE du 8 octobre 2003**²⁵. En application à cette directive, une mise à jour des bonnes pratiques de fabrication européennes (EuGMP) est rendue nécessaire afin de prendre en compte les exigences particulières à appliquer aux médicaments expérimentaux.

Les BPC sont quant à elles définies par la **directive 2005/28/CE du 8 avril 2005**²⁶. L'intérêt de ce texte est de préciser le contenu des autorisations en vue de garantir la qualité des médicaments expérimentaux utilisés dans le cadre de recherches biomédicales.

Ces directives ont toutes fait l'objet d'une transposition complète en droit français et modifient, par conséquent, certaines dispositions du CSP.

²⁴ directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain (JOCE n°L121 du 01/05/2001, p 34)

²⁵ 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 (JOCE n°L262 du 14/10/2003, p22)

²⁶ directive 2005/28/CE de la Commission du 8 avril 2005 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, ainsi que les exigences pour l'octroi de l'autorisation de fabriquer ou d'importer ces médicaments (JOCE n°L91 du 09/04/2005, p13)

2.1.1.2. La radioprotection des travailleurs

loi n°2006-686 du 13 juin 2006 (article 1)

Outre la législation relative aux médicaments, et dans le cas présent aux médicaments expérimentaux, la fabrication ou la détention de médicaments radiopharmaceutiques est également soumise aux règles de radioprotection du fait de leur nature radioactive.

La radioprotection est la protection contre les rayonnements ionisants, c'est à dire l'ensemble des règles, des procédures et des moyens de prévention et de surveillance visant à empêcher ou à réduire les effets nocifs des rayonnements ionisants produits sur les personnes, directement ou indirectement, y compris par les atteintes portées à l'environnement.

Il est en effet scientifiquement établi que l'exposition à ces rayonnements présente un risque pour la santé. La fabrication et la préparation de sources radioactives non scellées imposent alors des mesures de protection particulières pour les travailleurs exposés aux rayonnements ionisants émis par ces sources.

Le **Traité instituant la Communauté européenne de l'énergie atomique** a confié à la Communauté européenne la mission d'établir et d'assurer l'application de normes de sécurité uniformes pour la protection sanitaire de la population et des travailleurs.

La Commission européenne a donc élaboré la **directive 96/29/Euratom du Conseil du 13 mai 1996 fixant les normes de base relatives à la protection sanitaire de la population et des travailleurs contre les dangers résultant des rayonnements ionisants**²⁷ qui s'inspire des principes de radioprotection définis par la CIPR, à savoir la justification, l'optimisation et la limitation : il convient en effet de justifier les activités nucléaires, d'optimiser les expositions aux rayonnement ionisants et de limiter les doses reçues. Ces principes sont également résumés par l'acronyme ALARA (As Low As Reasonably Achievable).

Cette directive s'applique à toutes les pratiques comportant un risque dû aux rayonnements ionisants émanant soit d'une source artificielle, soit d'une source naturelle de rayonnement.

Cette directive a été transposée en droit français et modifie ainsi le CSP et le code du travail.

La Commission européenne a également élaboré la **directive 97/43/Euratom du Conseil du 30 juin 1997 relative à la protection sanitaire des personnes contre les dangers des rayonnements ionisants lors d'expositions à des fins médicales, remplaçant la directive**

²⁷ JOCE n°L159 du 29/06/1996, p 0001 – rectificatif au JOCE n°L314 du 14/12/1996

84/466/Euratom²⁸. Celle-ci complète la **directive 96/29/Euratom** et pose les principes généraux de la protection des personnes contre les rayonnements ionisants lors d'expositions directes ou indirectes (patients et personnel soignant) à des fins médicales. Puisque ces expositions représentent la principale source d'exposition à des rayonnements artificiels, cette directive prévoit également la mise en application des principes de justification et d'optimisation des expositions ; pour aller dans ce sens, un programme de contrôle de qualité doit être appliqué aux équipements nécessaires à la réalisation d'examens mettant en œuvre des rayonnements ionisants.

Cette directive a également été transposée en droit français et modifie le CSP.

2.1.2. Transposition en droit français

2.1.2.1. Dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives au médicament expérimental

2.1.2.1.1. Bonnes pratiques cliniques et conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain

Le dispositif législatif et réglementaire relatif à la conduite des essais cliniques introduit par la **loi 88-1138 du 20 décembre 1988**²⁹, dite loi Huriet-Sérusclat, a été modifié suite à la transposition en droit français de la **directive 2001/20/CE du 4 avril 2001**³⁰. De nouvelles dispositions ont été introduites par la **loi n° 2004-806 du 9 août 2004**³¹ et le **décret d'application n° 2006-477 du 26 avril 2006**³² modifiant certaines dispositions réglementaires du CSP. Les nouvelles dispositions réglementaires et administratives sont précisées par des arrêtés ministériels et des décisions du directeur général de l'Afssaps

²⁸ JOCE n°L180 du 09/07/1997, p 22

²⁹ loi n°88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales (JORF du 22/12/1988, p16032)

³⁰ directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain (JOCE n°L121 du 01/05/2001, p 34)

³¹ loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique (JORF n° 185 du 11/08/2004, p 14277)

³² décret n°2006-477 du 26 avril 2006 modifiant le chapitre Ier du titre II du livre Ier de la première partie du code de la santé publique relatif aux recherches biomédicales (dispositions réglementaires)(JORF n°99 du 27 avril 2006, p 6332)

mentionnés à l'annexe 2 « *liste des textes de transposition en droit français de la directive 2001/20/CE du 4 avril 2001* ».

L'ensemble de ces textes est entré en vigueur le 27 août 2006. Dès lors, les recherches biomédicales sur le médicament à usage humain sont soumises à une autorisation délivrée par l'Afssaps. L'autorisation est conditionnée par l'avis des comités de protection des personnes (CPP). Avant cette date, la mise en place d'un essai clinique faisait l'objet d'une déclaration de la part du promoteur auprès de l'Afssaps.

Nous aborderons le contenu du dossier du médicament expérimental (DME) dans la troisième partie.

2.1.2.1.2. Bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage humain

La **directive 2003/94/CE du 8 octobre 2003**³³ a été transposée par le **décret n°2006-477 du 26 avril 2006**³⁴ et l'**arrêté du 24 mai 2006 fixant le contenu de l'étiquetage des médicaments expérimentaux**.³⁵ Les modalités d'application de ces textes sont précisées dans le guide des bonnes pratiques de fabrication³⁶ (BPF) introduite par la **décision du 26 mai 2006 modifiant l'arrêté du 10 mai 1995 modifié relatif aux bonnes pratiques de fabrication**³⁷ ; elle modifie la ligne directrice particulière 12 des BPF désormais intitulée « *Fabrication des médicaments expérimentaux* ».

Cette dernière version des BPF est en cours de révision afin de transposer en droit français certaines règles publiées dans les EuGMP. Le texte révisé intitulé « *projet Bonnes pratiques de fabrication* » a été soumis à enquête publique le 22 novembre 2007 ⁽⁵⁾.

Ces textes de transposition sont mentionnés à l'annexe 3 « *liste des textes de transposition en droit français de la directive 2003/94/CE du 8 octobre 2003* ».

Nous aborderons les BPF dans la seconde partie consacrée aux normes opposables.

³³ 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 (JOCE n°L262 du 14/10/2003, p22)

³⁴ décret n°2006-477 du 26 avril 2006 modifiant le chapitre Ier du titre II du livre Ier de la première partie du code de la santé publique relatif aux recherches biomédicales (dispositions réglementaires)(JORF n°99 du 27 avril 2006, p 6332)

³⁵ JORF n° 124 du 30/05/2006 p 8041

³⁶ BO n°07/08 du 15/09/2007

³⁷ JORF n° 124 du 30/05/2006 p 8052

2.1.2.1.3. Bonnes pratiques cliniques et médicament expérimental à usage humain

La **directive 2005/28/CE du 8 avril 2005**³⁸ a été complètement transposée en droit français par trois arrêtés et une décision. Deux arrêtés sont communs avec les textes de transposition de la directive 2001/20/CE ; il s'agit de l'**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**³⁹ et par l'**arrêté du 19 mai 2006 relatif au contenu et aux modalités de présentation d'une brochure pour l'investigateur d'une recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain**⁴⁰.

Les dispositions relatives à la durée de conservation des documents et données relatifs à une recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain, par le promoteur et l'investigateur, sont précisées par l'**arrêté du 8 novembre 2006**⁴¹. Quant aux règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur les médicaments à usage humain, elles sont fixées par la **décision du 24 novembre 2006**⁴².

Ces textes de transposition sont mentionnés à l'annexe 4 « *liste des textes de transposition en droit français de la directive 2005/28/CE du 8 avril 2005* ».

2.1.2.2. Dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à la radioprotection

2.1.2.2.1. Radioprotection des travailleurs

L'**ordonnance n°2001-270 du 28 mars 2001 relative à la transposition de directives communautaires dans le domaine de la protection contre les rayonnements ionisants**⁴³ fixe les mesures législatives nécessaires à la transposition de trois directives européennes,

³⁸ directive 2005/28/CE de la Commission du 8 avril 2005 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, ainsi que les exigences pour l'octroi de l'autorisation de fabriquer ou d'importer ces médicaments (JOCE n°L91 du 09/04/2005, p13)

³⁹ JORF n° 124 du 30 mai 2006 p 8050

⁴⁰ JORF n° 124 du 30 mai 2006 p 8037

⁴¹ arrêté du 8 novembre 2006 fixant la durée de conservation par le promoteur et l'investigateur des documents et données relatifs à une recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain (JORF n° 270 du 22 novembre 2006, p 17505)

⁴² décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain (JORF n° 277 du 30/11/2006, p 18033)

⁴³ JORF n°77 du 31/03/2001 page 5057

dont la **directive 96/26/Euratom du 13 mai 1996**⁴⁴ relatives à la protection des personnes contre les dangers des rayonnements ionisants, ainsi que les mesures d'adaptation qui y sont liées. Elle vise la totalité des activités comportant un risque d'exposition des personnes aux rayonnements ionisants, qu'il s'agisse d'applications à des fins médicales, industrielles ou de recherche.

Cette ordonnance permet d'introduire dans le CSP un chapitre consacré spécifiquement aux rayonnements ionisants ; les principes de radioprotection « justification - optimisation - limitation » sont précisés dès l'article L1333-1 du CSP.

Elle modifie également le code du travail en prenant de nouvelles dispositions relatives à la protection des travailleurs afin de limiter leurs expositions aux rayonnements ionisants.

Le **décret n°2002-460 du 4 avril 2002 relatif à la protection générale des personnes contre les dangers des rayonnements ionisants**⁴⁵ introduit les normes de nature réglementaire nécessaires à la transposition de la **directive 96/29/Euratom du 13 mai 1996**. Ainsi, un nouveau chapitre consacré spécifiquement aux rayonnements ionisants est créé dans le CSP. Il reprend les textes réglementaires antérieurs relatifs à la protection contre les rayonnements ionisants, et prend en compte la nouvelle organisation administrative de l'époque, destinée à gérer le régime des autorisations et déclarations d'activités nucléaires. Pour rappel, ce régime d'autorisation est en cours de modification suite à la publication de la **loi n°2006-686 du 13 juin 2006**⁴⁶ et du **décret n°2007-1582 du 7 novembre 2007**⁴⁷. Concernant les mesures de protection contre les rayonnements ionisants, celles-ci s'appliquent entre autres aux effluents⁽⁶⁾ et aux déchets provenant notamment de toutes les activités nucléaires destinées à la médecine ou à la recherche biomédicale. Ce décret prévoit qu'un arrêté ministériel précise les règles techniques permettant la collecte, le traitement et l'élimination de ces effluents et de ces déchets en tenant compte des caractéristiques et des quantités de radionucléides détenus et éliminés, ainsi que des exutoires retenus pour leurs élimination. Cet arrêté n'a jamais été publié.

⁴⁴ directive 96/29/Euratom du Conseil du 13 mai 1996 fixant les normes de base relatives à la protection sanitaire de la population et des travailleurs contre les dangers résultant des rayonnements ionisants (JOCE n°L159 du 29/06/1996, p 0001– rectificatif au JOCE n°L314 du 14/12/1996)

⁴⁵ JORF n°81 du 06/04/2002, p 6093

⁴⁶ loi n°2006-686 du 13 juin 2006 relative à la transparence et à la sécurité en matière nucléaire (JORF n°136 du 14/06/2006, p 8946)

⁴⁷ décret n°2007-1582 du 7 novembre 2007 relatif à la protection des personnes contre les dangers des rayonnements ionisants et portant modification du code de la santé publique (JORF n°260 du 09/11/2007, p 18419)

De plus, tout projet de rejet des effluents radioactifs liquides et gazeux, ainsi que des déchets contaminés par des radionucléides doit faire l'objet d'un examen et d'une approbation dans des conditions prévues également par arrêté ministériel ; cet arrêté n'a pas non plus été publié. Ce vide juridique doit être comblé par une décision de l'ASN prévue à l'article R1333-12 du CSP.

En attendant, la gestion des effluents et des déchets de certaines activités nucléaires médicales est régit par l'**arrêté du 30 octobre 1981 relatif aux conditions d'emploi des radioéléments artificiels utilisés en sources non scellées à des fins médicales**⁴⁸ (modifié par le **décret n°94-604 du 19 juillet 1994**⁴⁹) et par la **circulaire DGS/SD 7 D/DHOS/E 4 n°2001-323 du 9 juillet 2001 relative à la gestion des effluents et des déchets d'activités de soins contaminés par des radionucléides**⁵⁰.

Le **décret n°2003-296 du 31 mars 2003 relatif à la protection des travailleurs contre les dangers des rayonnements ionisants**⁵¹ participe également à la transposition de la **directive 96/29/Euratom du 13 mai 1996**⁵². Les mesures de prévention de l'exposition passent, entre autres, par la délimitation de zones de travail, la surveillance du lieu de travail et la surveillance individuelle des travailleurs. D'ailleurs, une section intitulée « *prévention du risque d'expositions aux rayonnements ionisants* » est publiée dans le code du travail ; elle crée un cadre unique de protection pour l'ensemble des travailleurs exposés dans les domaines de l'industrie nucléaire, de l'industrie non nucléaire et de l'activité médicale. Ce décret fixe de nouvelles valeurs limites de dose auxquelles les travailleurs peuvent être exposés au regard des nouvelles recommandations de la communauté scientifique internationale ; le respect de ces valeurs limites passe par des règles techniques d'aménagement des locaux.

En application de ce décret, l'**arrêté du 15 mai 2006 relatif aux conditions de délimitation et de signalisation des zones surveillées et contrôlées et des zones spécialement réglementées ou interdites compte tenu de l'exposition aux rayonnements ionisants, ainsi qu'aux règles d'hygiène, de sécurité et d'entretien qui y sont imposées**⁵³ précise les moyens à mettre en œuvre pour évaluer, délimiter et réglementer l'accès de zones présentant

⁴⁸ JORF du 29/11/1981, p 10429

⁴⁹ décret no 94-604 du 19 juillet 1994 portant création de l'Office de protection contre les rayonnements ionisants (JORF n°167 du 21/07/1994, p10512)

⁵⁰ BO n°2001-32 de 08/2001,

⁵¹ JORF n°78 du 02/04/2003, p 5779

⁵² directive 96/29/Euratom du Conseil du 13 mai 1996 fixant les normes de base relatives à la protection sanitaire de la population et des travailleurs contre les dangers résultant des rayonnements ionisants (JOCE n°L159 du 29/06/1996, p 0001– rectificatif au JOCE n°L314 du 14/12/1996)

⁵³ JORF n°137 du 15/06/2006, p 9001

un risque d'exposition aux rayonnements ionisants. Cet arrêté doit être complété par une décision de l'ASN.

De plus, l'**arrêté du 26 octobre 2005 définissant les modalités de contrôle de radioprotection en application des articles R231-84 du code du travail et R1333-44 du code de la santé publique**⁵⁴ précise la nature et la périodicité des contrôles techniques de radioprotection. Cet arrêté prévoit notamment le contrôle des ambiances de travail pour surveiller les niveaux d'expositions interne et externe des travailleurs, ainsi que le contrôles des instruments de mesure, c'est-à-dire les systèmes et les équipements utilisés pour la surveillance de la radioactivité, la détection et la mesure des rayonnements ionisants dans un but d'évaluation des expositions ou des doses de rayonnements reçues par les travailleurs ou la population.

Les moyens et les conditions d'évacuation des effluents, de tri, de stockage et d'élimination des déchets doivent également être contrôlés.

Cet arrêté est amené à évoluer par décisions de l'ASN, au regard des nouvelles dispositions réglementaires introduites par le **décret n°2007-1570 du 5 novembre 2007**⁵⁵.

2.1.2.2. Radioprotection des personnes

L'article L5212-1 du CSP relatif à la matériovigilance et introduit par la **loi n°98-535 du 1^{er} juillet 1998**⁵⁶ répond déjà aux dispositions de la **directive 97/43/Euratom du 30 juin 1997**⁵⁷ concernant le contrôle de qualité des dispositifs radiogènes.

En application à ces dispositions, le **décret n°2001-1154 du 5 décembre 2001 relatif à l'obligation de maintenance et au contrôle de qualité des dispositifs médicaux prévus à l'article L5212-1 du CSP**⁵⁸ introduit l'**arrêté du 3 mars 2003 fixant les listes des dispositifs médicaux soumis à l'obligation de maintenance et au contrôle de qualité mentionnés aux articles L. 5212-1 et D. 665-5-3 du code de la santé publique**⁵⁹.

⁵⁴ JORF n°276 du 27/11/2005, p 18406

⁵⁵ décret n° 2007-1570 du 5 novembre 2007 relatif à la protection des travailleurs contre les dangers des rayonnements ionisants et modifiant le code du travail (dispositions réglementaires) (JORF n°258 du 07/11/2007, p 18229)

⁵⁶ 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 (JORF n°151 du 02/07/1998, p 10056)

⁵⁷ directive 97/43/Euratom du Conseil du 30 juin 1997 relative à la protection sanitaire des personnes contre les dangers des rayonnements ionisants lors d'expositions à des fins médicales, remplaçant la directive 84/466/Euratom (JOCE n°L180 du 09/07/1997, p 22)

⁵⁸ JORF n°284 du 07/12/2001, p 19481

⁵⁹ JORF n°66 du 19/03/2003, p 4848

Cet arrêté fixe la liste des dispositifs médicaux soumis à l'obligation de maintenance, la liste des dispositifs médicaux soumis au contrôle de qualité interne et la liste des dispositifs médicaux soumis au contrôle de qualité externe. A titre d'exemple, les activimètres sont considérés comme des « *dispositifs médicaux nécessaires à la réalisation des actes de médecine nucléaire* » ; ils doivent donc faire l'objet d'une maintenance, de contrôles externes et de contrôles internes conformément à l'article L5212-1 du CSP.

Le **décret n°2001-1154 du 5 décembre 2001**⁶⁰ prévoit également que le directeur général de l'Afssaps, détermine par décision, les modalités de ces contrôles. Cette décision est en cours d'élaboration par un groupe de travail « *contrôle de qualité des installations de médecine nucléaire* »⁽⁷⁾. Ce texte doit préciser les critères d'acceptabilité auxquels doivent répondre les performances ou les caractéristiques des dispositifs médicaux soumis aux contrôles, la nature des opérations de contrôle à mettre en œuvre pour s'assurer du maintien des performances de ces dispositifs et leurs périodicités.

2.1.2.2.3. Sécurité nucléaire

La **loi n°2006-686 du 13 juin 2006 relative à la transparence et à la sécurité en matière nucléaire**⁶¹ renforce le contrôle de l'application des mesures de radioprotection en créant une autorité administrative indépendante. Cette mission incombe à l'ASN, tel qu'il a été mentionné précédemment.

Les nouvelles dispositions législatives sont précisées par décrets ; ils introduisent de nouvelles dispositions réglementaires relatives à la protection contre les rayonnements ionisants qui viennent modifier le code du travail et le CSP. Il s'agit respectivement des **décrets n°2007-1570 du 5 novembre 2007 relatif à la protection des travailleurs contre les dangers des rayonnements ionisants et modifiant le code du travail (partie réglementaire)**⁶² et **n°2007-1582 du 7 novembre 2007 relatif à la protection des personnes contre les rayonnements ionisants et portant modification du CSP (dispositions réglementaires)**⁶³.

Le **décret n°2007-1570 du 5 novembre 2007** complète les dispositions relatives aux règles techniques d'aménagement des locaux de travail. Une décision de l'ASN prévue à l'article

⁶⁰ décret no 2001-1154 du 5 décembre 2001 relatif à l'obligation de maintenance et au contrôle de qualité des dispositifs médicaux prévus à l'article L. 5212-1 du code de la santé publique (troisième partie : Décrets) (JORF n°284 du 07/12/2001, p 19481)

⁶¹ JORF n°136 du 14/06/2006, p 8946

⁶² JORF n°258 du 07/11/2007, p 18229

⁶³ JORF n°260 du 09/11/2007, p 18419

R231-83 du code du travail doit préciser les indicateurs utiles à la vérification du respect des niveaux de doses équivalentes et de doses efficaces auxquelles les travailleurs sont susceptibles d'être exposés dans les zones surveillées et contrôlées; cette décision doit également définir les caractéristiques matérielles des limites de zones.

Une autre décision de l'ASN prévue aux articles R231-85 et R231-86 du code du travail doit préciser les modalités techniques et la fréquence des contrôles d'ambiance. Jusqu'à présent, la fréquence des contrôles ponctuels d'ambiance est décidée par le chef d'établissement. Cette même décision doit également préciser les modalités techniques et la périodicité des autres contrôles concernés par l'**arrêté du 26 octobre 2005**⁶⁴ précité.

Quant au **décret n°2007-1582 du 7 novembre 2007**⁶⁵, il participe au renforcement de la sécurité nucléaire en modifiant le régime des autorisations relatives aux activités nucléaires, tel qu'il a déjà été précisé précédemment. Il faut noter que les projets de rejet d'effluents liquides ou gazeux ou d'élimination de déchets contaminés par des radionucléides, liés à une activité nucléaire soumise à autorisation, feront désormais l'objet d'un examen et d'une approbation dans le cadre de cette autorisation.

De plus, ce décret prévoit de combler le vide juridique concernant la gestion des ces déchets et effluents, par la publication d'une décision de l'ASN prévue aux **articles R1333-12 R1333-95 du CSP** ; celle-ci doit fixer les règles techniques auxquelles doit satisfaire leur, collectes, leurs traitements et leurs éliminations.

Finalement, la mise en œuvre effective d'un certain nombre de mesures prévues par ces deux décrets est conditionnée à la publication d'arrêtés ministériels ou de décisions réglementaires à caractère technique de l'ASN.

⁶⁴ arrêté du 26 octobre 2005 définissant les modalités de contrôle de radioprotection en application des articles R231-84 du code du travail et R1333-44 du code de la santé publique (JORF n°276 du 27/11/2005, p 18406)

⁶⁵ décret n°2007-1582 du 7 novembre 2007 relatif à la protection des personnes contre les dangers des rayonnements ionisants et portant modification du code de la santé publique (JORF n°260 du 09/11/2007, p 18419)

SECONDE PARTIE

LES NORMES OPPOSABLES DEFINISSENT LES CONDITIONS DE FABRICATION DES MEDICAMENTS EXPERIMENTAUX RADIOPHARMACEUTIQUES STERILES

SECONDE PARTIE : LES NORMES OPPOSABLES DEFINISSENT LES CONDITIONS DE FABRICATION DES MEDICAMENTS EXPERIMENTAUX RADIOPHARMACEUTIQUES STERILES

1. Les bonnes pratiques

1.1. Les textes en vigueur

Selon l'article L5121-5 du CSP, la préparation des médicaments doit être réalisée en conformité avec les principes de bonnes pratiques de fabrication.

A l'échelle industrielle, les bonnes pratiques applicables sont les bonnes pratiques de fabrication (BPF)⁶⁶ introduites par la **décision du 11 décembre 2006 relative aux bonnes pratiques de fabrication**⁶⁷. Ces BPF ont été complétées par la **décision du 6 juillet 2007 relative aux bonnes pratiques de fabrication des substances actives**⁶⁸ dont l'annexe fixe les **bonnes pratiques pour les substances actives**⁶⁹. Il s'agit de la transposition en droit français des dispositions de la partie II du guide EuGMP.

Nous avons précédemment précisé que ces BPF sont actuellement en cours de révision afin de se conformer aux dispositions européennes publiées dans les EuGMP. Afin de répondre au mieux aux exigences actuelles, nous ferons référence, non pas au texte des BPF opposable, mais au projet de BPF ⁽⁵⁾ soumis à enquête publique.

Lorsqu'il s'agit d'activités de fabrication assurées par une PUI, et notamment la réalisation des préparations magistrales et hospitalières, des préparations de médicaments radiopharmaceutiques ou des préparations rendues nécessaires par les recherches biomédicales, les bonnes pratiques applicables sont celles introduites par la **décision du 5 novembre 2007 relatives aux bonnes pratiques de préparation (BPP)**^{70, 71}.

⁶⁶ BO n°2007/1bis

⁶⁷ JORF n°300 du 28/12/2006, p 19767

⁶⁸ JORF n°176 du 01/08/2007, p 12937

⁶⁹ BO n°2007/8 du 15/09/2007, p205

⁷⁰ JORF n°270 du 21/11/2007, p 19029

Outre ces BPP, les PUI sont également soumises aux bonnes pratiques introduites par l'**arrêté du 22 juin 2001 relatif aux bonnes pratiques de pharmacie hospitalière**⁷² (BPPH) conformément à l'article R5126-14 du CSP.

De plus, lorsqu'une activité pharmaceutique est dédiée à la fabrication ou à l'importation de médicaments expérimentaux, les règles de BPC s'appliquent également (article L1121-3 du CSP) ; elles figurent à l'annexe de la **décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur les médicaments à usage humain**⁷³. Elles font référence aux BPF en ce qui concerne la fabrication des médicaments expérimentaux.

C'est l'« unité inspection des médicaments chimiques » de l'Afssaps qui est responsable du respect des BPF, et l'« unité inspection des essais cliniques » pour l'application des BPC.

1.2. Principes généraux de bonnes pratiques

Les bonnes pratiques de fabrication des médicaments se définissent comme étant l'« *un des éléments de l'assurance de la qualité qui garantit que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente et selon les normes de qualité adaptées à leur emploi* ». Elles s'appliquent donc à la fois aux moyens matériels et aux consommables mis en œuvre pour obtenir un produit fini répondant aux spécifications fixées préalablement.

Nous nous attacherons dans un premier temps aux caractéristiques techniques auxquelles doivent répondre les locaux, les équipements et le matériel nécessaires à la fabrication de médicaments expérimentaux radiopharmaceutiques stériles.

Nous nous intéresserons dans un second temps aux caractéristiques des produits entrant dans le processus de fabrication, des produits intermédiaires obtenus en cours de fabrication et des produits finis.

Avant de commencer, il faut préciser que les BPF des substances actives ne s'appliquent pas nécessairement aux étapes de production de la matière de départ de la substance active, mais

⁷¹ BO n°2007/7bis

⁷² JORF n°152 du 03/07/2001, p 10612

⁷³ JORF n° 277 du 30/11/2006, p 18033

bien à partir du moment où celle-ci entrent dans le procédé de production de la substance active.

Dans la suite du texte, nous ferons référence à des documents de travail et d'enregistrement, sans pour autant préciser la gestion du système documentaire pourtant indispensable à l'application des bonnes pratiques.

1.3. Moyens matériels nécessaires aux opérations de fabrication

1.3.1. Locaux

1.3.1.1. Implantation et accès aux locaux

Conformément au CSP, une PUI peut disposer de locaux implantés sur plusieurs emplacements distincts, mais situés dans un même site géographique (article R5126-2 du CSP). Lorsqu'une activité pharmaceutique le nécessite, une PUI peut alors organiser une antenne pharmaceutique située à proximité des unités utilisatrices.

C'est le cas des radiopharmacies implantées au sein des services de médecine nucléaire, du fait des risques liés au transport et à la manipulation des médicaments contenant des radionucléides.

D'une façon générale, les principes de limitation d'accès des zones de fabrication sont communs entre les établissements pharmaceutiques et les PUI du point de vue des BPF, des BPPH et des BPP. Lorsqu'il s'agit des zones de fabrication ou de contrôle, leur accès doit être limité aux personnes habilitées.

1.3.1.2. Conception des locaux

1.3.1.2.1. Généralités

Les locaux des établissements pharmaceutiques et des PUI, dont la radiopharmacie, doivent être conçus selon des plans et un agencement permettant une utilisation adaptée aux opérations de fabrication.

Leur conception doit permettre de minimiser les risques d'erreurs, ainsi qu'un nettoyage et un entretien efficaces afin d'éviter les contaminations (contaminations croisées, dépôts de poussières) tout en préservant la qualité des produits. Leur conception doit également être pensée pour empêcher toute entrée d'insectes et d'animaux.

Une isolation, un éclairage, une température, une hygrométrie et une ventilation des locaux appropriés doivent également être prévus.

Lorsqu'il s'agit de locaux destinés à être utilisés dans les opérations de fabrication critiques pour la qualité des produits, ils doivent être soumis à une qualification appropriée.

Les principes généraux sont donc les mêmes pour les deux types de structure, mais lorsque ces locaux font l'objet d'une inspection par les agents de l'Afssaps pour l'un et par les agents de l'IRP pour l'autre, les points critiques formulés peuvent être différents. Ces avis sont bien souvent « inspecteurs dépendants » et peuvent donc poser quelques difficultés sur certains dossiers de demande d'autorisation d'activités pharmaceutiques.

1.3.1.2.2. Locaux de fabrication des médicaments

Les surfaces intérieures (mur, plafonds et sols) des locaux de fabrication doivent être lisses, sans fissure et sans joints ouverts ; elles doivent permettre un nettoyage aisé et efficace, ainsi qu'une éventuelle désinfection. En plus de ces caractéristiques, ces surfaces ne doivent pas libérer de particules.

Afin d'éviter les contaminations croisées, des locaux spécifiques doivent être conçus pour et réservés à la fabrication de certains médicaments lorsque ceux-ci présentent des propriétés sensibilisantes ou toxiques, ou bien lorsqu'il s'agit de la fabrication de médicaments stériles. Lorsque les moyens disponibles ne le permettent pas, la fabrication « par campagne » peut

être exceptionnellement acceptée à condition que des précautions particulières soient prises et que les validations nécessaires soient réalisées.

Dans la mesure du possible, les locaux doivent être disposés selon l'ordre logique des opérations de fabrication effectuées et selon les niveaux de propreté requise.

D'une façon générale, l'agencement de l'espace réservé à la fabrication et au stockage en cours de production doit permettre de ranger de façon ordonnée et logique le matériel et les produits. Cette organisation permet de minimiser les risques de confusion entre les différents médicaments ou leurs constituants, ainsi que les contaminations croisées ; elle permet également de diminuer le risque d'omission ou d'erreur au cours de la fabrication ou du contrôle.

Dans la mesure du possible, une salle de pesées et une salle de conditionnement doivent être réservées à ces tâches.

Les BPP prévoit qu'une zone ou un local de nettoyage du matériel, adapté à l'activité de préparation, soit installé à proximité immédiate de la zone de préparation.

Les établissements pharmaceutiques et encore plus les PUI n'ont pas toujours possibilités de respecter les exigences relatives à la séparation des locaux ; les locaux dédiés tel que l'entendent les bonnes pratiques deviennent alors des zones dédiées pour s'adapter aux locaux existant.

1.3.1.2.3. Locaux destinés aux contrôles

Selon le projet BPF, les locaux de contrôle doivent normalement être séparés des zones de production, surtout lorsqu'il s'agit du contrôle de produits biologiques, microbiologiques ou radio-isotopiques. Les BPP imposent quant à elle cette séparation par rapport aux autres zones de fabrication quelque soit l'activité de préparation.

D'une façon générale, ces locaux de contrôle sont suffisamment spacieux et les différentes activités sont clairement délimitées et séparées pour éviter les confusions et les contaminations croisées.

Pour répondre à cela, les BPP prévoient qu'une zone de quarantaine soit être prévue pour les matières premières, les articles de conditionnement, les produits intermédiaires, vrac ou finis en attente de contrôle, afin de les isoler des matières premières et des préparations contrôlées acceptées ou refusées. Une identification appropriée (étiquette, marque définie) signale le statut de la matière première ou de la préparation « en attente de contrôle », « acceptée », « refusée ».

Une zone de stockage doit également être prévue pour les échantillons.

Des locaux distincts peuvent également s'avérer nécessaires pour protéger les appareils sensibles aux vibrations, aux interférences électriques et à l'humidité

Comme pour les locaux réservés à la préparation, les BPP prévoient qu'une zone ou un local de nettoyage et éventuellement de désinfection soit installé à proximité immédiate des locaux de contrôle.

1.3.1.2.4. Locaux ou zones réservés à la réception

Selon les BPF, les zones de réception doivent permettre la protection des produits contre les intempéries. Elles doivent être conçues et équipées de façon à permettre le nettoyage des produits avant leur stockage lorsqu'il est nécessaire.

Les BPPH et les BPP sont plus précises dans leurs exigences. En effet, les zones de réception doivent être pourvues d'une zone réservée à la mise en quarantaine des produits nécessitant un contrôle préalable et d'un sas de réception permettant d'assurer la chaîne du froid.

Les PUI doivent également prévoir un dispositif (local, etc.) pour assurer l'isolement et la bonne conservation des médicaments et autres produits livrés en dehors des heures d'ouverture.

1.3.1.2.5. Locaux et zones de stockage

Les exigences prévues dans les bonnes pratiques sont différentes selon qu'il s'agit d'un établissement pharmaceutique ou d'une PUI. Les conditions de stockage requises dans les PUI tiennent surtout compte du risque que peut représenter la produit stocké.

Etablissement pharmaceutique

Les zones de stockage doivent être de taille suffisante pour permettre un stockage ordonné des différentes catégories de produits, à savoir les matières premières, les articles de conditionnement, les produits intermédiaires, les produits en vrac, les produits finis, les produits en quarantaine, les produits libérés, les produits refusés, les produits retournés et les produits rappelés. Les zones de stockage doivent permettre une séparation des lots et une rotation des stocks.

Concernant les articles de conditionnement imprimés, ils doivent être stockés dans des zones convenablement protégées en vue d'empêcher tout accès non autorisé.

Afin d'assurer de bonnes conditions de stockage, ces zones doivent être propres, sèches et maintenues dans des limites acceptables de température.

Une zone distincte doit être réservée au stockage des produits refusés, rappelés ou retournés. Lorsqu'il s'agit de produits refusés, ils doivent être clairement identifiés en tant que tel, et être stockés dans une zone d'accès réservé dans l'attente d'un retour au fournisseur ou d'un retraitement ou d'une destruction.

Lorsqu'une zone est prévue pour la quarantaine, elle doit être clairement identifiée et son accès doit être limité au personnel autorisé. Il peut s'agir d'une zone de quarantaine pour les produits réceptionnés ou une zone de quarantaine pour les produits finis.

Une zone à accès limité doit être prévue pour le stockage des articles de conditionnement.

Bien qu'une zone séparée doive être prévue pour l'échantillonnage des matières premières, il est parfois effectué dans la zone de stockage.

pharmacie à usage intérieur

Les locaux de stockage sont situés, dans la mesure du possible, dans la continuité immédiate de la zone de réception. Ils sont divisés en plusieurs zones spécialisées en fonction de la nature des produits détenus, et leurs dimensions permettent un aménagement intérieur assurant une circulation facile et un rangement fonctionnel.

Les surfaces apparentes de ces locaux sont lisses, imperméables, sans fissure et facilement nettoyables afin de réduire l'accumulation de particules et de micro-organismes ; les plafonds sont étanches et lisses.

La zone de stockage des matières premières, des articles de conditionnement, des préparations et des spécialités pharmaceutiques peut être une zone de réserve au sein des locaux de préparation.

Lorsque des produits doivent être réfrigérés, des équipements de stockage à basse température doivent être pourvus de systèmes de contrôle, de systèmes de sécurité qualifiés (alarmes, enregistrements...) et de systèmes de secours en cas de panne. Ils sont exclusivement affectés au stockage des produits pharmaceutiques.

Des zones de stockage à accès contrôlé doivent aussi être prévues afin de stocker les substances et préparations dangereuses - classées dans les catégories très toxiques, toxiques, nocives, corrosives, irritantes, sensibilisantes, cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction conformément à la réglementation des substances vénéneuses, et les séparer des autres substances et préparations (articles L5132-1 et L5132-2 du CSP). Ces produits sont maintenus dans leur emballage d'origine comportant l'étiquetage approprié. Ceci s'applique aux produits radiopharmaceutiques, ainsi qu'aux solvants pouvant être utiles aux opérations de fabrication et de contrôle.

La catégorie des médicaments et produits inflammables est stockée conformément à l'**arrêté du 25 juin 1980**⁷⁴ qui établit un règlement de sécurité contre l'incendie relatif aux établissements recevant du public qui précise les conditions auxquelles les locaux doivent satisfaire en fonction du volume et de la nature des produits stockés.

Enfin, une zone de stockage différenciée et sécurisée est prévue pour les produits périmés et les produits refusés (contenant reçu endommagé ou non conforme et risquant de porter atteinte à la qualité du produit), les produits rappelés par le ministre chargé de la santé, le directeur général de l'Afssaps ou le responsable de la mise sur le marché.

Les matières premières refusées sont stockées dans un endroit isolé avec une étiquette « matière première refusée », dans l'attente d'un renvoi aux fournisseurs.

⁷⁴ arrêté du 25 juin 1980 approbation des dispositions générales du règlement de sécurité contre les risques d'incendie et de panique dans les établissements recevant du public (JO du 14/08/1980, p 7363)

1.3.1.2.6. Particularité des locaux dédiés à la fabrication de médicaments stériles

La fabrication des médicaments stériles impose des exigences particulières en vue de réduire les risques de contamination microbienne, particulaire et pyrogène. Les limites de contamination sont obtenues par la conception de zones d'atmosphère contrôlée dans les locaux dédiés à la fabrication.

Toutes les surfaces apparentes des zones d'atmosphère contrôlée doivent être lisses, imperméables et sans fissures et doivent permettre l'usage répété de produits de nettoyage et de désinfectants. Ainsi, la libération et l'accumulation de particules et de micro-organismes sont limitées. Il ne doit pas y avoir de recoins difficiles à nettoyer pour diminuer l'accumulation de poussières et pour faciliter le nettoyage. Pour cela, il faut éviter les portes coulissantes et prévoir des faux plafonds scellés. De plus, les canalisations et les gaines doivent être installées de façon à ne pas créer de recoins, d'orifices non scellés et de surfaces difficiles à nettoyer.

Des locaux séparés au sein de la zone d'atmosphère contrôlée doivent être disponibles afin de réaliser les différentes opérations de préparation des accessoires, de produit et de remplissage

Selon les niveaux de contamination particulaire et microbiologique souhaités, les locaux doivent répondre à une classe d'empoussièrement définie. Nous aborderons les différentes classes au paragraphe « *1.3.1.3. environnement des locaux* ».

1.3.1.2.7. Particularités des locaux dédiés à la préparation de médicaments radiopharmaceutiques

La particularité de ces locaux est l'obligation du respect de mesures de radioprotection. Les textes qui s'appliquent aux établissements pharmaceutiques s'appliquent également aux locaux de la radiopharmacie. Entre ces deux structures, les mesures de radioprotection font l'objet d'une évaluation des risques encourus pour les personnes et l'environnement.

Etablissement pharmaceutique

Le guide des BPF ne traite pas les questions relatives à la sécurité du personnel de fabrication. C'est pourquoi précisément dans ce chapitre, il est fait référence aux directives Euratom et aux textes de transpositions en droit français.

Ainsi la conception des locaux doit prendre en compte les dispositions de l'**arrêté du 15 mai 2006 relatif aux conditions de délimitation et de signalisation des zones surveillées et contrôlées et des zones spécialement réglementées ou interdites compte tenu de l'exposition aux rayonnements ionisants, ainsi qu'aux règles d'hygiène, de sécurité et d'entretien qui y sont imposées**⁷⁵. Le chef de l'établissement pharmaceutique doit mettre en place des dispositions relatives aux zones surveillées et contrôlées dont l'accès fait l'objet d'une signalisation informative appropriée par des panneaux à trois secteurs également répartis, dont un orienté vers le bas (tri-secteur). La zone surveillée est signalée par un tri-secteur de couleur gris-bleu, la zone contrôlée par un tri-secteur vert, les zones spécialement réglementées par un tri-secteur jaune ou orange et la zone interdite par un tri-secteur rouge. Les accès aux zones orange et rouge font l'objet d'un enregistrement nominatif sauvegardé.

Outre la signalisation des zones, lorsqu'il y a un risque de contamination et que les conditions de travail nécessitent le port de tenues de travail, des vestiaires comportant deux aires distinctes sont disponibles ; l'une est réservée aux vêtements de ville, l'autre réservée aux vêtements de travail. Ce vestiaire doit également être équipé de douches et de lavabos.

Concernant les surfaces de travail sur lesquelles sont manipulées ou entreposées des sources radioactives non scellées, elles doivent être constituées de matériaux faciles à décontaminer et des dispositifs de rétention adaptés sont mis en place.

Lorsqu'il s'agit de sources radioactives non scellées sous forme gazeuse ou d'autres natures pouvant conduire à des mises en suspension d'aérosols ou des relâchements gazeux significatifs, des ventilations et des filtrations adaptées, type filtres à charbon actif, sont mises en place au plus près des sources concernées.

Pharmacie à usage intérieur

Les locaux dédiés à la préparation de médicaments radiopharmaceutiques stériles doivent concilier les exigences des locaux destinés à la préparation de médicaments stériles, les exigences des locaux destinés à la préparation de médicaments « *contenant des substances dangereuses pour les personnels et l'environnement* » et les exigences des locaux destinés à la préparation de médicaments radiopharmaceutiques.

Selon les BPP, les locaux de préparation des médicaments radiopharmaceutiques sont placés en dépression par rapport à l'environnement extérieur le cas échéant, conformément à l'**arrêté**

⁷⁵ JORF n°137 du 15/06/2006, p 9001

modifié du 30 octobre 1981 relatif aux conditions d'emploi des radioéléments artificiels utilisés en sources non scellées à des fins médicales⁷⁶ ; « *le cas échéant* » permet ici de nuancer l'obligation d'application de cet arrêté qui doit être révisé par L'ASN.

Les niveaux d'exposition externe aux rayonnements ionisants habituellement définis dans les services de médecine nucléaire nécessitent la délimitation d'une zone surveillée, d'une zone contrôlée verte et éventuellement d'une zone contrôlée jaune en application de l'**arrêté du 15 mai 2006**⁷⁷.

Dans le cas des activités à finalité médicale, outre l'**arrêté du 30 octobre 1981**, l'utilisation de sources radioactives non scellées est aussi régit par la **circulaire DGS/SD 7 D/DHOS/E 4 n°2001-323 du 9 juillet 2001 relative à la gestion des effluents et des déchets d'activités de soins contaminés par des radionucléides**⁷⁸.

L'**arrêté du 30 octobre 1981**⁷⁹ précise que les locaux où sont manipulés les radioéléments doivent être hiérarchisés par activités décroissantes, et ventilés en dépression de manière indépendante du reste du bâtiment. Les sols doivent être pourvus de bondes d'évacuation des eaux et des éviers de type monobloc avec robinets à commande non manuelle doivent être installés dans toutes les zones de travail qui présentent un risque de contamination.

Les parois du laboratoire « chaud » sont renforcées, en fonction de la nature et de l'activité des radioéléments utilisés.

1.3.1.2.8. Particularités des locaux dédiés à la préparation de médicaments expérimentaux

La conception des locaux doit permettre de minimiser tous les risques de contaminations croisées avec les médicaments expérimentaux. Ces dispositions sont motivées par le risque potentiel que peut représenter ces produits. La toxicité, l'activité et le potentiel sensibilisant de ces médicaments ne sont pas toujours connus.

⁷⁶ JORF du 29/11/1981, p 10429

⁷⁷ JORF n°137 du 15/06/2006, p 9001

⁷⁸ BO n°2001-32 de 08/2001

⁷⁹ arrêté modifié du 30 octobre 1981 relatif aux conditions d'emploi des radioéléments artificiels utilisés en sources non scellées à des fins médicales (JORF du 29/11/1981, p 10429)

1.3.1.2.9. Parties communes réservées au personnel

Les sanitaires et les vestiaires doivent être facilement accessibles et adaptés au nombre d'utilisateurs. Des douches doivent être mises à disposition si nécessaire.

Les locaux d'entretien et les salles de détente sont prévus en conformité avec le code du travail et les règlements de sécurité.

L'ensemble de ces locaux est séparé des locaux et des zones d'activités pharmaceutiques.

1.3.1.3. Environnement des locaux

1.3.1.3.1. Considérations préalables au choix de l'environnement de travail

Les opérations de fabrication des médicaments stériles doivent s'effectuer dans des zones d'atmosphère contrôlée. Ces opérations vont de la préparation des accessoires et des matières premières à l'obtention du produit fini stérile.

Chaque opération de fabrication requiert un niveau approprié de propreté de l'environnement « en activité » de façon à réduire le risque de contamination particulière ou microbienne des produits ou des substances manipulés. Le niveau de propreté de l'environnement requis sera différent selon le procédé de fabrication mis en œuvre et le niveau de risque de contamination particulière et/ou microbiologique.

C'est la nature physico-chimique des matières premières entrant dans la formulation du médicament qui oriente le choix des procédés de préparation.

Il s'agit notamment de la stérilisation terminale ; elle est mise en œuvre lorsque les composants (matières premières, conditionnement) de la préparation finale sont stérilisables.

Dans ce cas la méthode de choix est la stérilisation par la vapeur, mais le fabricant peut également avoir recours à la stérilisation par la chaleur sèche, par irradiation ionisante ou par les gaz. Toutes ces méthodes sont décrites à la Pharmacopée dans les textes généraux sur la microbiologie « 5.1.1. méthodes de préparation des produits stériles » (cf. infra chapitre « 2. La Pharmacopée »).

Lorsque les composants ne peuvent pas subir une stérilisation terminale, le procédé de préparation à adopter est la préparation aseptique ; son principe est de maintenir la stérilité des composants tout au long du procédé de fabrication afin d'obtenir un médicament stérile et

apYROgène. La préparation aseptique est réalisée soit en « système clos », soit en « système ouvert ».

Un troisième procédé est également possible ; il s'agit de la filtration stérilisante. Elle est associée au procédé de fabrication par stérilisation terminale ou au procédé de fabrication en condition aseptique pour limiter la biocharge du produit en cours de fabrication. Elle est idéalement effectuée aussi prêt que possible du point de remplissage du produit vrac.

Les BPF et les BPP décrivent certaines opérations de fabrication comme étant à « risque inhabituel de contamination microbiologique du produit ». Cette situation à risque se pose lorsque le produit fini constitue un milieu favorable à la croissance des micro-organismes, ou lorsque la stérilisation finale d'un produit ne doit pas intervenir avant une longue période ou lorsqu'une partie seulement de la fabrication fait appel à des récipients en système clos.

Le « risque inhabituel de contamination microbiologique » est associé à un « risque inhabituel de contamination particulaire » lorsque le produit est en contact de l'environnement en raison de la lenteur de l'opération de remplissage, de la largeur d'ouverture des récipients ou de la nécessité d'exposer les produits pendant plus de quelques secondes avant des les sceller.

Cette distinction entre contamination microbiologique et particulaire est retrouvée dans les textes de la Pharmacopée. En effet, les niveaux de contamination des préparations parentérales par des particules non visibles et visibles doivent être déterminés au même titre que leur caractère stérile.

Selon la situation, les BPF et les BPP attribuent à chaque niveau de risque des limites acceptables de contamination particulaire et microbiologique de l'air et des surfaces des environnements dédiés aux opérations de fabrication. Chaque valeur limite fait référence à une classe d'empoussièrement qui traduit le niveau de contamination de l'environnement.

Finalement et logiquement, les BPF et les BPP se rejoignent sur les critères à considérer pour choisir les conditions de fabrication d'un produit stérile.

1.3.1.3.2. Les différentes classes d'empoussièrement

En considérant les procédés de fabrication de médicaments stériles et les risques de contamination, quatre classes de zone d'atmosphère contrôlée sont définies. Il s'agit des classes A, B, C et D.

La classe A est requise pour les opérations à haut risque de contamination, telles que le remplissage, l'ouverture d'ampoules et de flacons et les opérations de raccordement aseptiques. Cette classe A peut être obtenue par la mise en place d'un flux d'air laminaire délivrant de l'air circulant à une vitesse homogène de 0,45 m/s +/-20% au niveau du poste de travail.

La classe B est requise dans l'environnement immédiat d'une zone de travail de classe A où sont réalisées des opérations de préparation et de remplissage aseptiques.

Les classes C et D sont recommandées pour les étapes moins critiques de la fabrication des médicaments stériles.

Les BPF et les BPP attribuent à chaque classe un niveau limite de particules présentes dans l'atmosphère et un niveau limite de contamination microbiologique de l'air et des surfaces.

En ce qui concerne la contamination particulaire, chaque classe correspond à une classe ISO définie dans la norme ISO 14644-1⁽⁸⁾. Cette norme définit des classes de propreté pour des particules dont l'étendue granulométrique est comprise entre 0,1 µm et 5 µm.

Les BPF ont adoptés des limites plus basses que les BPP et notamment une tolérance nulle de particules pour la classe A. Cette tolérance zéro requise pour l'environnement de travail peut donc entraîner une non libération des lots de production alors que les contrôles qualité des produits finis sont tout à fait conformes. Il s'agit d'un critère limitant en phase d'être corrigé dans la prochaine version de EuGMP ; les limites fixées seront alors celles déjà applicables dans les BPP en vigueur.

A cette classification particulaire, les BPF et les BPP ajoutent une classification microbiologique. La combinaison des deux permet de définir les quatre classes précédemment citées.

Le tableau 1 classe les différentes zones en fonction des caractéristiques particulières et microbiologiques de l'environnement de travail :

Tableau 1 : classification de la biocontamination de l'air et des surfaces suivant les BPF et les BPP					
classe	au repos		en activité		
	nombre maximal autorisé de particules par m³, de taille égale ou supérieure à				limite recommandée de contamination microbiologique (a)
	0,5 µm	5 µm	0,5 µm	5 µm	échantillon d'air ufc/m³
A	3 500 (BPF) 3 520 (BPP)	0 (BPF) 20 (BPP)	3 500 (BPF) 3 520 (BPP)	0 (BPF) 20 (BPP)	< 1
B	3 500 (BPF) 3 520 (BPP)	0 (BPF) 29 (BPP)	350 000 (BPF) 352 000 (BPP)	2 000 (BPF) 2 900 (BPP)	10
C	350 000 (BPF) 352 000 (BPP)	2 000 (BPF) 2 900 (BPP)	3 500 000 (BPF) 3 520 000 (BPP)	20 000 (BPF) 29 000 (BPP)	100
D	3 500 000 (BPF) 3 520 000 (BPP)	20 000 (BPF) 29 000 (BPP)	non défini (b)	non défini (b)	200

(a) contrôle réalisé lorsque les opérations de préparation sont réalisées en condition aseptique

(b) pour cette zone, les conditions et les limites fixées dépendront de la nature des opérations réalisées

Les caractéristiques particulières indiquées dans la colonne « au repos » doivent être respectées en l'absence du personnel, à l'arrêt de la production après un bref temps d'épuration de 15 à 20 minutes selon les caractéristiques de l'installation.

Les caractéristiques particulières de la classe A indiquées dans la colonne « en activité » doivent être maintenues dans l'environnement immédiat du produit lorsque celui-ci ou son récipient ouvert est en contact direct avec l'environnement (« système ouvert »). Pour vérifier cela, la zone de classe A doit être soumise à surveillance « en activité », bien qu'il soit admis, à la fois par les BPF et par les BPP, une non conformité en raison de l'émission de gouttelettes ou de particules provenant du produit lui-même lorsque les contrôles se font proche du point de remplissage.

Les BPF et les BPP ont une approche différente sur ces contrôles particuliers. En effet, les BPF imposent une surveillance « en activité » de toutes les zones pour contrôler le maintien de la classe d'empoussièrement. A noter que les inspecteurs de l'Afssaps recommandent une surveillance en continu de la zone de classe A.

En revanche, les BPP préconisent une surveillance particulière régulière « au repos » pour les différentes classes, sans préciser que la classe A en soit exclue. Ainsi, pour répondre au BPP et vu qu'il peut être admis une non conformité de ces contrôles « en activité » pour la classe A, les contrôles particuliers peuvent alors être réalisés « au repos » pour toutes les classes, et ceci à une fréquence déterminée. Ces contrôles « au repos » présentent l'avantage de ne pas perturber les opérations de préparation étant donné qu'elles sont souvent réalisées sur une surface de travail limitée.

Concernant les surfaces, elles font également l'objet d'une surveillance microbiologique lorsque les préparations sont réalisées en condition aseptique.

Ces contrôles sont réalisés selon des méthodes utilisant des boîtes de Pétri, des géloses de contact et/ou des écouvillons. Selon les BPF et les BPP, cette surveillance doit être prévue « en activité » en veillant à ne pas interférer avec la protection des zones.

Le tableau 2 précise les recommandations pour la surveillance microbiologique des surfaces des zones d'atmosphère contrôlée « en activité » :

Tableau 2 : limites recommandées de contamination microbiologique des surfaces suivant les BPF et les BPP (a)			
classe	boîte de Pétri (diamètre 90 mm) ufc/4 heures (b)	géloses de contact (diamètre 55mm) ufc/plaque	empreintes de gant (5doigts) ufc/gant
A	< 1	< 1	< 1
B	5	5	5
C	50	25	-
D	100	50	-

(a) il s'agit de valeurs moyennes

(b) certaines boîtes de Pétri peuvent être exposées pendant moins de 4 heures

Ainsi par « contrôles de l'environnement », il faut entendre « contrôles de la qualité de l'air » et « contrôles de l'état des surfaces ».

Les conditions de contrôles préconisées par les BPF et les BPP, bien que contraignantes ne prennent pas en compte les conditions de production au sein des PUI.

En effet, les opérations de fabrication nécessitent l'intervention de préparateurs pouvant être gênés par la conduite de contrôle au cours de ses interventions. Le problème se pose moins lorsqu'il s'agit de systèmes automatisés.

A cela, les BPF et les BPP recommande la conduite régulière de test de remplissage aseptique afin de contrôler la maîtrise du risque de contamination microbiologique. Nous rediscuterons dans le chapitre « La Pharmacopée ».

1.3.1.3.3. A chaque opération de fabrication, une classe d'empoussièremment

Selon le procédé de fabrication à mettre en œuvre, selon les étapes du procédé de fabrication et selon le risque de contamination microbiologique et particulaire du produit, les BPF et les BPP préconisent un niveau d'empoussièremment de la zone d'atmosphère contrôlée.

Les tableaux 3 à 7 sont une synthèse des recommandations en fonction de diverses situations.

Tableau 3 : choix de la zone d'atmosphère contrôlée et de l'équipement pour une stérilisation terminale sans risque inhabituel de contamination microbiologique (BPF et BPP)		
	zone de préparation	environnement immédiat
préparation	classe D préparation des accessoires et de la plupart des produits	classe D
remplissage	classe C	classe D

Tableau 4 : choix de la zone d'atmosphère contrôlée et de l'équipement pour une stérilisation terminale avec risque inhabituel de contamination microbiologique associé ou non à un risque de contamination particulaire (BPF et BPP)		
	zone de préparation	environnement immédiat
préparation	classe C préparation de solutions et d'accessoires aux fins de remplissage	classe C
remplissage	classe A remplissage de produits	classe C pour les BPP, classe D si remplissage dans un isolateur en surpression

Tableau 5 : choix de la zone d'atmosphère contrôlée selon les opérations réalisées au cours du procédé aseptique (BPF)	
classe A dans B	manipulation des accessoires stériles et matières premières non soumis ultérieurement à une filtration stérilisante manipulation et remplissage des produits fabriqués aseptiquement transfert de récipients partiellement clos sur des chariots de transfert fermés dans un local de classe B
classe C	préparation de solutions devant subir ultérieurement une filtration stérilisante
classe D	manipulation d'accessoires après nettoyage

Tableau 6 : choix de la zone d'atmosphère contrôlée pour les préparations aseptiques menées en système clos avec risque faible de contamination microbiologique (BPP)		
	zone de préparation	environnement immédiat
isolateur en surpression	classe A	classe D
salle à atmosphère contrôlée avec hotte à flux d'air laminaire	classe A	classe C

Tableau 7 : choix de la zone d'atmosphère contrôlée pour les préparations aseptiques menées en système ouvert avec risque élevé de contamination microbiologique (BPP)		
	zone de préparation	environnement immédiat
isolateur en surpression	classe A	classe D
salle à atmosphère contrôlée avec hotte à flux d'air laminaire	classe A	classe B

Les BPF et les BPP contribuent chacune aux choix des conditions de travail et il n'y a pas de réelles différences, sur ce point, entre deux textes.

1.3.1.3.4. Selon la nature du risque, une protection particulière

Il est important de préciser que le choix de la zone d'atmosphère contrôlée et de l'équipement fait préalablement l'objet d'une analyse de risque prenant en compte la nature des produits manipulés, ainsi que la protection des personnes et de l'environnement.

Nous n'aborderons pas cette analyse dans la suite du texte, mais effectivement, la prise en compte de la protection des personnes et de l'environnement doit intervenir au même titre que

la protection de la préparation, lorsque les produits manipulés sont considérés comme des substances dangereuses (article L5132-2 du CSP).

Les BPP prennent en considération la nature du risque inhérent aux produits manipulés ; elles proposent selon le tableau 8, pour les substances liquides par exemple, deux niveaux de risque d'exposition aux substances dangereuses.

Tableau 8 : manipulations de substances dangereuses et niveau de risque associé (BPP)	
risque faible (forme liquide)	risque modéré (forme liquide)
1) injection dans un contenant clos	1) ouverture des ampoules
2) dissolution dans un contenant clos	2) injection dans un contenant ouvert
3) transfert clos de solutions entre plusieurs contenants	3) dissolution dans un contenant ouvert
4) filtration en ligne dans un récipient clos	4) filtration dans un contenant ouvert

Selon le niveau de risque, les équipements dédiés aux préparations de médicaments stériles sont alors adaptés.

Le tableau 9 présente les différents équipements et les différentes classes d'empoussièrement adaptés à la préparation aseptique de médicaments contenant des substances dangereuses.

Tableau 9 : choix de la zone d'atmosphère contrôlée pour les préparations aseptiques de substances dangereuses (BPP)		
	zone de préparation	environnement immédiat
isolateur en dépression	classe A	classe C
isolateur en surpression associé à l'emploi d'un dispositif de transfert étanche à l'intérieur de celui-ci	classe A	classe D
salle à atmosphère contrôlée avec hotte à flux d'air laminaire vertical	classe A	classe B si risque de contamination microbiologique élevé classe C si risque de contamination microbiologique faible

Les BPP propose une autre variante dans le cas de préparations de médicaments radiopharmaceutiques stériles. Ceci est précisé dans le tableau 10.

Tableau 10 : choix de la zone d'atmosphère contrôlée pour les préparations aseptiques de médicaments radiopharmaceutiques (BPP)		
	zone de préparation	environnement immédiat
cellule blindée en dépression	classe A (a)	classe D pour les préparations en système clos
salle à atmosphère contrôlée avec hotte à flux d'air laminaire vertical	classe A	classe C pour les préparations en système ouvert

(a) la classe d'empoussièrement n'est pas précisée, mais s'agissant d'une préparation en condition aseptique, l'environnement de travail doit être une classe A.

Les BPP permettent d'orienter le pharmacien sur les décisions d'investissements nécessaires à la réalisation des préparations à risque. Elles permettent également d'uniformiser les conditions de travail pour le personnel exposé à des produits à risque.

1.3.1.4. Finalement, peu de différences pratiques

Finalement, les exigences définies par les BPF et les BPP se rejoignent.

Les BPP définissent clairement les moyens matériels en fonction du type de préparation habituellement réalisée au sein des PUI. Encore faut-il avoir les ressources financières nécessaires et les moyens pour les appliquer compte tenu des limites que peuvent présenter les locaux déjà existant. Ces exigences s'imposent donc au PUI au risque de se voir opposer des restrictions d'activités sur des domaines déjà développés.

1.3.3. Équipements et installations

1.3.3.1. Équipement des locaux de fabrication

D'une façon générale, les canalisations, les appareils d'éclairage, les conduites de ventilation et les autres équipements doivent être conçus et situés de façon à éviter la création de recoins difficiles à nettoyer. Les tuyaux et les robinets inamovibles doivent être clairement étiquetés pour indiquer leur contenu et le sens du courant.

Dans la mesure du possible, ces équipements devraient être accessibles par l'extérieur de la zone de fabrication pour en assurer l'entretien.

Les canalisations d'évacuation doivent être de taille convenable et être munies de siphons anti-retour. Les canalisations ouvertes doivent être évitées, mais lorsqu'elles se justifient, elles devraient être peu profondes de façon à faciliter le nettoyage et la désinfection.

Les canalisations d'eau distillée ou désionisée et, lorsque cela s'avère nécessaire, les autres conduites d'eau doivent être désinfectées.

Les zones de production doivent être correctement ventilées par des installations de traitement d'air (température, humidité et éventuellement filtration) adaptées à la fois aux produits manipulés, aux opérations effectuées et à l'environnement.

L'installation de sas et de systèmes d'extraction d'air peut être nécessaire pour limiter la contamination croisée.

Les zones de conditionnement doivent être bien éclairées, particulièrement lorsque des contrôles visuels sont effectués sur la ligne de conditionnement.

1.3.3.2. Équipement nécessaires à la préparation de médicaments stériles non toxiques

1.3.3.2.1. Zone d'atmosphère contrôlée

Les principes de fonctionnement prévus dans les BPP reprennent ceux déjà décrits dans les BPF. Les exigences décrites sont donc les mêmes

Schéma aéraulique

Trois facteurs essentiels contribuent à l'obtention d'une zone d'atmosphère contrôlée. Il s'agit du nombre de renouvellements d'air, du système de traitement d'air et des écarts de pression entre les zones de classes différentes. Dans tous les cas, le schéma aéraulique de ces zones doit éviter que la circulation de l'air n'entraîne les particules provenant d'une personne, d'une opération ou d'une machine, vers une zone de plus haut risque pour la préparation.

Pour atteindre les classes B, C et D, le nombre de renouvellements d'air doit être adapté à la taille de la zone à atmosphère contrôlée ainsi qu'aux équipements et aux effectifs du personnel amené à y travailler.

Pour atteindre les classes A, B et C, le système de traitement d'air doit être muni de filtres appropriés, tels que les filtres à haute efficacité vis-à-vis des particules de l'air (HEPA) ; ces systèmes de filtration doivent en plus être conçus pour que la totalité des effluents gazeux soit rejetée à l'extérieur de la pièce.

Outre le nombre de renouvellement d'air et les filtres HEPA, la zone de classe A doit être alimentée par un système de flux d'air laminaire dont l'air circulant est délivré au niveau du poste de travail. Un système d'alarme permet de détecter tout dysfonctionnement du système de traitement d'air au niveau de cette zone.

De plus, les locaux doivent être placés en surpression par rapport à l'environnement extérieur et les écarts de pression entre deux pièces adjacentes relevant de classes différentes doivent être de 10 à 15 pascals. Ces écarts de pression entre les zones sont surveillés par des manomètres, si possible reliés à un système d'alarme.

Pendant la phase de fabrication aseptique, une pression positive doit être maintenue en toutes circonstances au niveau de la zone de préparation, sauf lorsqu'il s'agit de la manipulation de radionucléides.

Les exigences de surpression ne s'appliquent pas lorsqu'il s'agit des médicaments radiopharmaceutiques, bien au contraire. Ils sont placés en dépression par rapport à l'environnement extérieur afin d'éviter la dissémination de substances radioactives. Pour les mêmes raisons et conformément à l'**arrêté du 30 octobre 1981**⁸⁰, les zones surveillées et

⁸⁰ arrêté modifié du 30 octobre 1981 relatif aux conditions d'emploi des radioéléments artificiels utilisés en sources non scellées à des fins médicales (JORF du 29/11/1981, p 10429)

contrôlées sont en dépression par rapport aux locaux adjacents, mais doivent garantir une qualité particulaire et microbiologique correspondant aux classes exigées en zone de préparation.

Sas d'accès

L'accès à ces zones se fait par des sas réservés au personnel et/ou au matériel et aux substances, afin de préserver les qualités particulaire et microbiologique de leur environnement. Les différentes portes d'un sas ne peuvent être ouvertes en même temps ; pour se faire, un système de blocage alterné ou une alerte visuelle ou sonore doit être utilisé.

Les vestiaires du personnel de fabrication doivent être conçus et utilisés comme des sas en vue de fractionner physiquement les différentes phases de l'habillage et de diminuer ainsi la contamination microbienne et particulaire des vêtements protecteurs. Ils sont efficacement ventilés avec de l'air filtré. Les lave-mains doivent être installés, dans la mesure du possible, dans la première partie du vestiaire. La classe d'empoussièrément « au repos » de la dernière partie du vestiaire doit être la même que celle de la zone à laquelle il mène.

Parfois, l'utilisation de vestiaires distincts pour l'entrée et la sortie de la zone d'atmosphère contrôlée est préférable.

Pour les fabrications aseptiques, les BPF préconisent que les accessoires, les récipients, le matériel et tout autre article nécessaire en zone d'atmosphère contrôlée soient stérilisés et introduits dans la zone par des stérilisateur à double porte ou selon un autre système n'introduisant pas plus de contaminants. Ces stérilisateur sont scellés dans le mur.

Alimentation et évacuation des eaux

Selon les BPF, les équipements d'alimentation et d'évacuation d'eau, les éviers et les canalisations doivent être exclus des zones de classe A/B utilisées pour des fabrications aseptiques. Dans les autres zones, des systèmes anti-retour doivent être installés entre les machines ou les éviers et les canalisations. Les évacuations au sol des zones d'atmosphère contrôlée de classe inférieure doivent être équipées de siphons ou de gardes d'eau pour éviter tout reflux.

L'eau destinée aux préparations injectables doit être produite, stockée et distribuée de façon à inhiber la croissance de micro-organismes ; l'inhibition de la croissance de micro-organismes peut être obtenue par une circulation constante de l'eau à une température supérieure à 70°C.

1.3.3.2.2. Dispositifs séparatifs

Les isolateurs et les dispositifs de transfert permettent de diminuer les interventions humaines et donc l'exposition à l'environnement. Ils permettent ainsi de réduire sensiblement le risque de contamination microbiologique des produits fabriqués de façon aseptique.

L'isolateur est un équipement clos, à paroi souple ou rigide, qui permet de créer une barrière physique étanche entre la préparation, le manipulateur et l'environnement adjacent pour éviter la contamination des produits stériles et assurer la protection des manipulateurs et de l'environnement.

Afin de minimiser les risques de contaminations microbiologiques, les entrées et les sorties de l'isolateur se font soit à l'aide de dispositifs de transfert étanches soit à l'aide d'un sas de transfert conçu pour assurer une stérilisation chimique (acide peracétique ou peroxyde d'hydrogène) du matériel entrant. D'ailleurs, quand il s'agit de fabrication aseptique, l'environnement du local doit répondre au moins à la classe D.

Afin d'éviter tout échange d'air non filtré et de contaminants entre l'intérieur de l'isolateur et l'environnement adjacent, l'isolateur est également pourvu d'un système de ventilation autonome équipé de filtres HEPA au niveau de l'entrée et au niveau de la sortie d'air.

Outre les filtres HEPA, ce système de ventilation permet de placer l'intérieur de l'enceinte en surpression ou en dépression par rapport à l'environnement adjacent. L'idéal est de travailler en surpression au niveau de la zone de préparation lorsque seul le risque de contamination microbiologique doit être pris en compte.

Les dispositifs de transfert peuvent varier d'une porte simple ou double à des systèmes entièrement hermétiques intégrant des techniques de stérilisation. En application de cela, les tapis roulants qui ne doivent pas normalement franchir les parois entre une zone de classe A ou B et une zone de classe inférieure, le peuvent dans le cas où le tapis roulant lui-même est continuellement stérilisé (tunnel de stérilisation).

Ces systèmes séparatifs sont aussi bien préconisés dans les BPF que les BPP.

1.3.3.2.3. Équipements nécessaires à la préparation de médicaments radiopharmaceutiques stériles

Zones de travail

Les exigences décrites dans les BPF sont très succinctes, mais la version européenne de la ligne directrice des radiopharmaceutiques est en cours de révision ⁽⁹⁾; de nouvelles dispositions sont donc attendues et notamment un environnement de classe C dans les locaux abritant des enceintes blindées de fabrication.

Les BPP ont quant à elles développées les conditions de préparation des médicaments radiopharmaceutiques stériles, et précisent que ces opérations doivent être réalisées soit sous hotte à flux d'air laminaire vertical soit dans une enceinte blindée.

La hotte à flux d'air laminaire vertical est conçue pour que le sens du flux soit vertical pour des raisons de protection du manipulateur et de l'environnement. Le système de ventilation de la hotte permet une évacuation extérieure de l'air via une cheminée pour éviter la mise en circulation dans le réseau d'air ambiant de l'établissement, conformément à l'**arrêté du 30 octobre 1981**⁸¹.

Lorsque la hotte à flux d'air laminaire est au repos, un dispositif de fermeture approprié est nécessaire pour éviter tout risque éventuel de dissémination hors du poste de travail.

L'enceinte blindée est un dispositif séparatif rigide permettant de créer une barrière physique étanche pour à la fois éviter la contamination de la préparation et protéger le manipulateur des rayonnements ionisants par son blindage.

Elle est ventilée en dépression sous filtre, équipées de pièges à iode pour confiner les substances radioactives dans l'enceinte, et ainsi protéger l'environnement adjacent. Le rejet de l'air filtré se fait via une cheminée d'évacuation permettant également de protéger l'environnement

⁸¹ arrêté modifié du 30 octobre 1981 relatif aux conditions d'emploi des radioéléments artificiels utilisés en sources non scellées à des fins médicales (JORF du 29/11/1981, p 10429)

Elle est équipée de sas pour l'entrée du matériel et des produits, ainsi que de dispositifs de filtration pour alimenter la zone de préparation en air de qualité requise.

Les parois de ces enceintes sont adaptées aux activités, aux types et à l'énergie des rayonnements émis par les radionucléides manipulés afin de limiter le débit de dose à cinq centimètre des parois à 25 µSv/heure conformément à l'**arrêté du 30 octobre 1981**⁸².

Autres installations associées

Que ce soit dans le texte des BPF ou des BPP, il est mentionné que le système de ventilation des locaux doit être indépendant du système de ventilation général et doit être conçu de façon à éviter la contamination de l'environnement extérieur.

Dans les locaux d'une radiopharmacie, l'**arrêté du 30 octobre 1981** prévoit que la ventilation doit permettre d'assurer au moins dix renouvellements horaires.

Les BPP prévoit également que des dispositifs audio/visuels soient installés afin de faciliter la communication entre les différents locaux et notamment faciliter la mise en œuvre de mesures correctives en cas d'incident.

Les BPP prévoit également qu'un guichet transmurale blindé entre le local de préparation et le local de contrôle soit installé si la conception des locaux le permet.

Il s'agit plus ici de principe de radioprotection que de bonnes pratiques. Les BPF n'explicitent pas ces principes et renvoie le lecteur à la consultation des textes de transpositions déjà précisés dans la première partie « 2.1.2.2. dispositions législative, réglementaires et administratives relatives à la radioprotection ».

⁸² arrêté modifié du 30 octobre 1981 relatif aux conditions d'emploi des radioéléments artificiels utilisés en sources non scellées à des fins médicales (JORF du 29/11/1981, p 10429)

1.3.4. Le matériel

1.3.4.1. Matériel nécessaire aux préparations stériles

Deux catégories de matériel participent à l'obtention de médicaments stériles. Il s'agit d'une part du matériel destiné à être en contact avec les produits ou d'aide à la manipulation au cours du procédé de fabrication, et d'autre part du matériel de protection des manipulateurs.

Lorsque le procédé de fabrication passe par une stérilisation terminale, les contenants intermédiaires et les conditionnements primaires du produit fini doivent être dénués d'endotoxines bactériennes. Le niveau de contamination par les endotoxines peut être diminué en procédant à une dépyrogénisation selon la méthode « 2.6.14. *essai des endotoxines bactériennes* » décrite à la Pharmacopée.

Si la fabrication est réalisée en condition aseptique, les accessoires, les récipients et tout autre matériel nécessaires en zone d'atmosphère contrôlée doivent être stérilisés selon l'une des méthodes décrites à la Pharmacopée au chapitre « 5.1.1. *méthodes de préparation des produits stériles* ».

Le contenu de ces deux textes sera commenté au chapitre « 2. La Pharmacopée ».

Après stérilisation et éventuellement dépyrogénisation, ces articles sont ensuite introduits dans la zone de fabrication via un stérilisateur double porte ou par un autre système n'introduisant pas plus de contaminants.

Outre ce matériel, les appareils et les installations techniques doivent être conçus et installés de façon à ce que les interventions, l'entretien et les réparations puissent être effectués de l'extérieur de la zone d'atmosphère contrôlée dans la mesure du possible.

Lorsqu'une désinfection de la zone d'atmosphère contrôlée doit être mise en œuvre, notamment pour diminuer la contamination microbienne dans les endroits inaccessibles, l'aérosolisation de solutions désinfectantes doit être possible.

Le niveau de risque de contamination microbienne, particulière et pyrogène des préparations est également maîtrisé par le choix des vêtements et accessoires du personnel.

Tout d'abord, les montres-bracelets, le maquillage et les bijoux sont à exclure des zones d'atmosphère contrôlée. Selon les BPF, les vêtements personnels ne doivent pas être introduits dans les vestiaires menant aux locaux de classe B et C.

A chaque classe d'environnement correspond une tenue appropriée.

Lorsque le personnel travaille en classe D, ses cheveux et sa barbe sont couverts et il doit porter un vêtement protecteur normal et des chaussures ou des couvre-chaussures.

Pour les classes A à C, le tissu du vêtement protecteur et des couvre-chaussures portés ne doit virtuellement libérer ni fibres ni particules.

En classe C, les cheveux, la barbe et la moustache sont couverts. Le personnel doit porter un vêtement constitué d'un pantalon et d'une veste ou d'une combinaison serrée aux poignets et à col montant, ainsi que des chaussures ou des couvre-chaussures adaptés.

En zone de classe A/B les exigences vestimentaires sont plus importantes, surtout dans les BPF. Ce qui est communément exigé est le port d'une cagoule enfermant totalement les cheveux, la barbe et la moustache ainsi qu'un masque couvrant le visage pour retenir les gouttelettes émises par l'opérateur. La cagoule doit être reprise dans le col de la veste stérile dont les manchettes sont enserrées dans des gants de caoutchouc ou de plastique stérilisés et non poudrée ; ces gants doivent être régulièrement désinfectés pendant les opérations. Un pantalon stérile dont le bas est enserré dans des bottes stérilisées ou désinfectées, complète le vêtement.

Selon les BPF, un vêtement protecteur propre et stérile doit être fourni à chaque opérateur lors de chaque séance de travail ou au moins une fois par jour.

Toutes ces précautions visent à éviter l'exposition des produits en cours de fabrication aux particules émises par le personnel.

Même s'il s'agit de principes standardisés, nous pouvons imaginer quelques adaptations selon les installations (isolateur) et le matériel (préparation en système clos) utilisés pour améliorer le confort du personnel concerné.

1.3.4.2. Matériel nécessaire aux préparations radiopharmaceutiques

Le matériel utilisé pour la fabrication des médicaments radiopharmaceutiques doit être réservé aux ces seuls produits afin d'éviter les contaminations croisées.

Le matériel blindé permettant d'assurer la radioprotection au cours de la préparation est en nombre suffisant et adapté à la nature et à l'énergie des rayonnements émis par les radionucléides.

Le matériel de transfert ou de transport des préparations de médicament radiopharmaceutique doit répondre aux normes d'aseptie et de radioprotection ; le débit de dose équivalente à 5 cm de leur paroi ne dépasse pas 100 μ Sv/h selon les recommandations de l'IRSN⁸³.

Outre ce matériel d'aide à la manipulation, le matériel utilisé pour les mesures d'activité et le matériel nécessaire pour réaliser les contrôles de qualité sont disponibles et régulièrement contrôlés. Plus précisément, le matériel de mesure d'activité fait l'objet de contrôles de qualité interne et d'une maintenance régulière conformément à l'**arrêté du 26 octobre 2005 définissant les modalités de contrôle de radioprotection en application des articles R231-84 du code du travail et R1333-44 du code de la santé publique**⁸⁴. Selon ce même arrêté, des appareils de mesure de rayonnement ambiant et de mesure de contamination radioactive doivent également être mis à disposition des manipulateurs.

Des équipements de protection du personnel, tels que les tabliers plombés, doivent également être disponibles.

1.3.5. Gestion des déchets et des effluents

La gestion de déchets et des effluents radioactifs n'est pratiquement pas abordée dans les BPF et les BPP. Elles renvoient le problème à la consultation des dispositions nationales qui sont en attente de publication par décision de l'ASN. En attendant, les principes exposés par l'**arrêté du 30 octobre 1981**⁸⁵ continuent de s'appliquer.

Ainsi, les effluents gazeux doivent être rejetés par une cheminée d'évacuation unique, évitant tout recyclage et équipée d'un dispositif permettant l'enregistrement de l'activité en sortie. Ceci n' a plus vraiment lieu d'être puisque les radioéléments gazeux ne sont plus utilisés.

Les effluents liquides sont dirigés par des canalisations spécialisées dans deux cuves de stockage présentant les garanties d'étanchéité nécessaires et dont la capacité totale permet au moins le stockage des effluents produits en une année. L'évacuation des cuves de stockage des effluents liquides ne peut intervenir que si l'activité volumique est inférieure à 7 becquerels/litre ; cette évacuation se fait par une canalisation étanche et accessible aboutissant

⁸³ Décret n° 2002-254 du 22 février 2002 relatif à l'Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire (JORF n°48 du 26/02/2002, p 3585)

⁸⁴ JORF n°276 du 27/11/2005, p 18406

⁸⁵ arrêté modifié du 30 octobre 1981 relatif aux conditions d'emploi des radioéléments artificiels utilisés en sources non scellées à des fins médicales (JORF du 29/11/1981, p 10429)

directement à un cours d'eau ou à un émissaire de débit minimal de cinq mètres cubes par seconde, ou grâce à un dispositif présentant des garanties équivalentes.

Lorsqu'il s'agit de déchets radioactifs, l'aire de stockage en attente d'enlèvement se fait dans une installation couverte d'au moins 20 m², clôturée comportant une zone affectée aux déchets radioactifs solides, et une zone affectée aux déchets radioactifs liquides conservés en récipients appropriés. Cette aire doit comporter un drainage de sécurité vers les cuves de stockage prévues pour les effluents liquides.

1.3.6. Peu de différences sur les moyens à mettre en œuvre entre la fabrication et la préparation au sens des bonnes pratiques

Intuitivement, il n'y a aucune raison d'alléger les précautions à prendre vis-à-vis du risque de contaminations particulaire et microbiologique lors de la préparation de médicaments produits au sein d'une PUI par rapport à l'industrie.

Pourtant à l'exception des préparations hospitalières et des préparations de chimiothérapie, les préparations parentérales réalisées le plus fréquemment nécessitent peu de manipulations, sont le plus souvent réalisées en système clos et sont utilisées dans la journée.

Lorsqu'il s'agit de médicament radiopharmaceutiques, certes leurs préparations nécessitent l'utilisation de trousse, de produits de marquage ou de générateurs à durée de péremption supérieure à la semaine, mais l'opération de marquage en elle-même doit être réalisée extemporanément pour une utilisation sur 8 heures le plus souvent du fait des caractéristiques physico-chimiques de la préparation.

Le choix systématique d'une zone d'atmosphère de classe A pour la fabrication en condition aseptique peut donc, dans certaines situations, être discutable. La réalisation des tests de remplissage aseptique destinée à évaluer la maîtrise du risque de contamination microbiologique pendant les opérations de préparation aseptique peut être un outil intéressant pour préconiser une classe d'empoussièrement plus qu'une autre, ou une tenue de protection plus qu'une autre. C'est une méthode mentionnée les BPF, les BPP et la Pharmacopée et qui a pour finalité le contrôle de la maîtrise d'un procédé aseptique. Nous y reviendrons dans le chapitre « 2. La Pharmacopée ».

1.4. Caractéristiques des produits, opérations de production de médicaments radiopharmaceutiques stériles pour essais cliniques

1.4.1. Faisabilité de la fabrication

L'étude de faisabilité d'une préparation doit être réalisée à partir de données pharmaceutiques, toxicologiques et cliniques relatives aux matières premières. S'il s'agit de médicaments expérimentaux, l'étude de faisabilité est réalisée à partir des éléments fournis par le promoteur.

D'une façon générale, toute fabrication nouvelle doit avoir été validée afin de démontrer que le produit obtenu soit de qualité requise. Ceci vaut également pour toute modification importante du processus de fabrication susceptible d'affecter la qualité du produit ou la reproductibilité du processus.

1.4.2. Quelques définitions

Dans le contexte des bonnes pratiques de fabrication des substances actives, la « *matière* » désigne les matières premières (matières premières de départ, réactifs, solvants), les adjuvants de procédé, les intermédiaires, les substances actives, les articles de conditionnement et d'étiquetage.

La « *matière première* » est un terme utilisé par les BPF des substances actives pour désigner les matières premières de départ, les réactifs, les solvants destinés à être utilisés dans la production des intermédiaires ou des substances actives.

Dans le contexte des BPF, les matières premières désignent toute substance utilisée dans la fabrication d'un médicament, à l'exclusion des articles de conditionnement.

La « *matière première de départ de la substance active* » désigne, quant à elle, la matière première, l'intermédiaire, ou la substance active utilisée pour la production d'une substance active. Elle est incorporée en tant que fragment structural significatif dans la structure de la substance active. Elle peut être un produit du commerce, une matière achetée chez un ou

plusieurs fournisseurs sous contrat ou accord commercial, ou produite en interne. Normalement, les matières premières de départ d'une substance active ont une structure et des propriétés chimiques définies.

Les BPP reprennent le terme de « *matières premières à usage pharmaceutique* » définie à l'article L5138-2 du CSP. Une substance n'est pas par nature une matière première à usage pharmaceutique mais elle le devient en fonction de l'usage auquel elle est destinée. Les matières premières cédées à une pharmacie sont donc présumées à usage pharmaceutique. Elles représentent tous les composants d'un médicament, à savoir la ou les substances actives, le ou les excipients y compris l'eau et les éléments de mise en forme pharmaceutique destinés à être administrés (capsules dures ou gélules). Ces matières premières doivent répondre aux spécifications de la Pharmacopée quand elles existent et sont conformes avec la monographie de la Pharmacopée « *substances pour usage pharmaceutique* » (article L5138-3 du CSP).

1.4.3. Approvisionnement en matières

1.4.3.1. Possibilités d'approvisionnement pour un établissement pharmaceutique

Les matières premières à usage pharmaceutique ne doivent être achetées qu'auprès de fournisseurs agréés, c'est-à-dire auprès de fournisseurs de matières premières fabriquées et distribuées selon les bonnes pratiques de fabrication. Ces matières premières à usage pharmaceutique doivent répondre aux spécifications de la Pharmacopée quand elles existent. Si possible, l'achat doit se faire directement chez le producteur. Ces dispositions s'appliquent également aux excipients entrant dans la fabrication des médicaments à usage humain, dont la liste et les conditions spécifiques qui leur sont applicables doivent être fixées par décision de l'Afssaps (article L5138-3 du CSP).

Lorsque l'établissement pharmaceutique fabricant produit lui-même ses substances actives à usage pharmaceutique, il produit lui-même ou se fournit en matières auprès de fournisseurs sous contrat ou accord commercial. Ces matières doivent dans ce cas être achetées selon les spécifications approuvées par l'établissement pharmaceutique.

Lorsque le fournisseur d'une matière n'est pas le fabricant de ladite matière, l'établissement pharmaceutique doit connaître le nom et l'adresse du fabricant en question.

La réception de chaque matière première doit être enregistrée sur les critères suivants :

- le nom du produit inscrit sur le bon de livraison et sur les récipients ;
- le nom donné au produit dans l'établissement (s'il est différent de a) et son code ;
- la date de réception ;
- le nom du fournisseur et si possible le nom du fabricant ;
- le numéro du lot du fabricant ou son numéro de référence ;
- la quantité totale et le nombre de récipients reçus ;
- le numéro de lot du produit attribué après sa réception ;
- tout autre commentaire pertinent (par exemple l'état des récipients).

Les produits intermédiaires et vrac achetés en tant que tels doivent être traités lors de leur réception comme des matières premières.

1.4.3.2. Possibilités d'approvisionnement pour une pharmacie à usage intérieur

Pour les PUI, seules les matières premières répondant aux spécifications de la Pharmacopée sont utilisées, sauf en cas d'absence de matière première répondant auxdites spécifications souhaitées.

En dehors du critère relatif à la Pharmacopée, le choix des sources d'approvisionnement de matières premières possibles pour une PUI doit être priorisé selon l'ordre suivant :

- matières premières entrant dans la composition d'une spécialité pharmaceutique fournies par l'établissement pharmaceutique de fabrication autorisé et étant du même fournisseur et de la même qualité que celle de la spécialité ;
- matières premières fabriquées en France ou dans l'Union européenne et provenant d'établissements agréés ayant des activités de fabrication ou de distribution de matières premières à usage pharmaceutique déclarés auprès de l'Afssaps ou bien déclarés ou autorisés auprès des autorités compétentes des pays de l'Union Européenne et détenteurs d'un certificat de bonnes pratiques délivrées par l'Afssaps ou par les autorités compétentes des pays de l'Union européenne (articles L5138-1) ;
- matières premières provenant d'autres établissements pharmaceutiques autorisés ou provenant de distributeurs ou d'importateurs de matières premières à usage

pharmaceutique déclarés auprès de l’Afssaps ou bien déclarés ou autorisés auprès des autorités compétentes dans les pays de l’Union Européenne (articles L5138-1 et L5138-2 du CSP) ;

- lorsque la matière première en vrac n’est pas disponible et sous réserve d’une étude de faisabilité le pharmacien peut utiliser en tant que matières premières des spécialités pharmaceutiques.

Dans le cas de préparations de médicaments expérimentaux, si une matière première nécessaire à la réalisation de préparation de médicaments expérimentaux n’est pas décrite dans une Pharmacopée officielle ou ne provient d’aucune source suscitée et n’est pas enregistrée pour la médecine humaine par une autorité compétente, elle ne peut être qu’exceptionnellement utilisée à condition qu’elle ait bénéficié d’une expertise physico-chimique selon les critères des « spécifications des matières premières » fixées par le pharmacien, ainsi qu’une expertise toxicologique (au minimum bibliographique).

Sans donnée toxicologique, une matière première non répertoriée pour la médecine humaine ne peut a priori pas être utilisée sans accord par l’Afssaps.

Il faut noter que les adjuvants de préparation (matières premières entrant dans le procédé de préparation, éliminées dans une étape ultérieure et ne figurant pas dans la composition du produit fini) sont à considérer comme des excipients.

En ce qui concerne les articles de conditionnement, une vérification de leur conformité par rapport aux monographies de la Pharmacopée européenne, quand elles existent, doit être effectuée. En dehors de cela, le choix des articles de conditionnement est effectué afin que toute ouverture inopportune ou altération du conditionnement des préparations terminées soit facilement décelable.

1.4.4. Contrôle des matières premières

1.4.4.1. Établissement pharmaceutique

Dans le cas des matières premières, le nombre de lot devant subir une série de contrôles physico-chimiques et/ou microbiologiques.

Un numéro de lot est attribué à la matière première lors de sa réception, ainsi qu'une date de péremption ou une date après laquelle un nouveau contrôle s'impose sur le lot si rien n'est précisé par le fournisseur.

Les contrôles à réaliser sur les matières premières à usage pharmaceutique doivent être enregistrés et les renseignements doivent comprendre au moins les données suivantes :

- le nom du produit et, le cas échéant, son dosage ;
- le numéro de lot et le nom du fabricant et/ou du fournisseur ;
- les références aux spécifications, à savoir :
 - la description de la matière première, dont la référence à une monographie de la Pharmacopée si elle existe ;
 - des instructions pour le contrôle ;
 - les caractéristiques qualitatives et quantitatives avec leurs limites d'acceptation ;
 - les conditions et les précautions de stockage ;
 - la durée maximale de stockage avant re-contrôle ;
- les références aux procédures de contrôle ;
- les résultats des analyses, y compris les observations et les calculs ainsi que les références à tout certificat d'analyse ;
- les dates des contrôles ;
- les initiales des opérateurs ;
- les initiales des personnes qui ont vérifié les analyses et les calculs ;
- une décision claire d'acceptation ou de refus (ou toute autre décision sur le statut du produit), la date et la signature du responsable désigné.

Lorsqu'il s'agit de matières nécessaires à la fabrication de substances actives à usage pharmaceutique, elles doivent faire l'objet d'une évaluation.

Pour cela, des analyses complètes doivent être réalisées sur au moins trois lots avant de réduire les contrôles internes. Par la suite, au moins une analyse complète doit être réalisée à intervalles appropriés et comparée au certificat d'analyse.

En dehors de ces analyses complètes, c'est-à-dire en routine, au moins un test d'identification doit être effectué sur chaque lot de matière dès lors qu'un certificat d'analyse est fourni avec le lot. Ceci ne s'applique pas aux adjuvants de procédé, ni aux matières dangereuses ou hautement toxiques pour lesquels le certificat d'analyse du fabricant, montrant que la matière première est conforme aux spécifications établies, suffit. Dans ce cas, l'examen visuel des contenants, des étiquettes et l'enregistrement des numéros de lot doivent permettre d'établir l'identité de ces matières.

1.4.4.2. Pharmacie à usage intérieur

A chaque commande de matières premières, le pharmacien demande au fournisseur un certificat d'analyse daté et valide correspondant au lot fourni.

Si la matière première est la substance active, le certificat doit en outre être signé et comporter le nom et l'adresse du fabricant d'origine. Ce certificat fait référence aux monographies de la Pharmacopée lorsqu'elles existent.

En plus du certificat d'analyse, le pharmacien peut obtenir du fournisseur un certificat de conformité aux bonnes pratiques délivré par l'Afssaps ou par les autorités compétentes des pays de l'Union européenne selon l'origine de la matière première. Il peut également obtenir du fournisseur un certificat de conformité à la monographie de la Pharmacopée (CEP) lorsque la monographie est décrite à la Pharmacopée, en vue de réaliser les contrôles de conformité à la dite monographie.

Si une spécialité pharmaceutique est utilisée à la place d'une substance active, aucun contrôle n'est exigé au titre de matière première. Mais si le principe actif de la spécialité n'est pas décrit à la Pharmacopée, le pharmacien doit demander au fabricant une méthode d'identification et de dosage en vue du contrôle des préparations terminées.

Si la matière première provient d'un établissement pharmaceutique de fabrication autorisé ou d'un établissement agréé par l'Afssaps ou une autre autorité compétente, si son contenant est équipé d'un système d'inviolabilité et si elle est livrée accompagnée de son certificat d'analyse, alors son contrôle peut se limiter à la vérification de cohérence entre le contenant et le certificat d'analyse.

Si le lot de matière première provient d'un établissement pharmaceutique autorisé exerçant une autre activité que la fabrication, d'un distributeur ou d'un importateur déclaré à l'Afssaps ou à une autre autorité compétente, ou lorsque les contenants n'ont pas de système d'inviolabilité ou lorsqu'il n'y a pas de certificat d'analyse associé, alors le lot de matière première doit faire l'objet d'un contrôle complet.

Dans tous les autres cas, chaque contenant doit faire l'objet d'un prélèvement et d'un contrôle complet.

Ces contrôles permettent de déterminer les critères physico-chimiques et microbiologiques selon les monographies de la Pharmacopée.

En l'absence de date limite d'utilisation précisée par le fournisseur sur le conditionnement, une date de re-contrôle doit être déterminée au moyen des indications provenant du fournisseur.

1.4.5. Opérations de fabrication

1.4.5.1. Réalisation de la fabrication

1.4.5.1.1. Formule de fabrication

Une formule de fabrication et des instructions de fabrication agréées doivent exister pour chaque produit et pour chaque taille de lot à fabriquer afin d'assurer l'uniformité d'un lot à l'autre.

La formule de fabrication doit comporter :

- le nom du produit ;
- la référence aux spécifications relatives aux matières premières, aux articles de conditionnement, aux produits intermédiaires, au produit vrac, et au médicament expérimental ;
- concernant les spécifications relatives au médicament expérimental, elles doivent comprendre :
 - un exemplaire d'étiquettes approuvé du médicament expérimental ;

- la référence au protocole de recherche biomédicale ;
- la référence au code de randomisation, s'il y a lieu ;
- une description de la forme pharmaceutique, le dosage du produit et la taille du lot ;
- une liste de toutes les matières premières entrant dans la fabrication, sous le nom utilisé dans l'établissement et avec leur numéro de référence et les quantités utilisées, ainsi que la mention de toute substance pouvant disparaître au cours de la fabrication ;
- une évaluation du rendement final attendu, avec ses limites, ainsi que, le cas échéant, des rendements intermédiaires.

Les instructions de fabrication doivent au moins comporter :

- l'endroit où doit être effectuée la fabrication et les principaux appareils utilisés ;
- les méthodes ou la référence des méthodes à utiliser pour la mise en service du matériel important (par exemple pour le nettoyage, l'assemblage, l'étalonnage, la stérilisation) ;
- des instructions détaillées pour chaque étape de la fabrication (par exemple la vérification du produit, les pré-traitements, la séquence d'addition des produits, les durées limites pour chaque étape du procédé, les températures...) ;
- les instructions pour tous les contrôles en cours de fabrication ainsi que les valeurs limites définies sur la base des informations collectées pendant la phase de développement ou des données historiques ;
- lorsque cela s'avère nécessaire, les exigences concernant le stockage des produits en vrac, y compris les informations sur le récipient, sur l'étiquetage et sur toute condition particulière de stockage ;
- toute précaution particulière à observer.

Toutes ces informations doivent être aussi complètes que possible compte tenu du dernier état des connaissances. Les documents doivent donc être périodiquement réévalués au cours du développement du produit et actualisés si nécessaires.

1.4.5.1.2. Dossier de fabrication de lot

Un dossier de fabrication de lot doit être constitué pour chaque lot fabriqué. Il porte le numéro du lot fabriqué.

Pendant la fabrication, les informations suivantes doivent être relevées au fur et à mesure de chaque opération et, à la fin, le relevé doit être daté et signé pour accord par le responsable des opérations de fabrication :

- le nom du produit ;
- les dates et heures de début, de chaque étape intermédiaire importante et de la fin de la fabrication ;
- le nom du responsable de la fabrication ;
- les initiales des opérateurs des étapes critiques de la production et, le cas échéant, de la personne responsable de la vérification de ces opérations (par exemple les pesées) ;
- le numéro de lot, le numéro d'analyse et la quantité de chaque matière première réellement pesée (y compris le numéro de lot et la quantité de tout produit récupéré ou retraité qui a été ajouté) ;
- toute opération de fabrication ou événement d'importance et le matériel principal utilisé ;
- un relevé des contrôles en cours de fabrication et les initiales des personnes qui les ont effectués ainsi que les résultats obtenus ;
- les quantités de produit obtenu à différentes étapes intermédiaires de la fabrication (rendement) ;
- des notes portant sur tout problème particulier, même de détail et l'autorisation signée pour toute modification par rapport à la formule de fabrication et aux instructions de fabrication.

1.4.5.1.3. Mélange de lots

Seules les BPF des substances actives envisagent le mélange de lots. Il est défini comme le procédé combinant des matières à l'intérieur des mêmes spécifications, pour produire un intermédiaire ou une substance active homogène. Chaque lot incorporé dans le mélange doit avoir été fabriqué suivant un procédé établi, avoir été contrôlé individuellement et doit être conforme aux spécifications appropriées, avant d'être mélangé.

Les opérations acceptables de mélange incluent notamment :

- le mélange de petits lots pour augmenter la taille du lot ;
- le mélange de queues de lots du même intermédiaire ou de la même substance active (par exemple, des quantités relativement faibles de matière isolée) pour constituer un lot unique.

A contrario, des lots non conformes aux spécifications ne doivent pas être mélangés avec d'autres lots dans le but de répondre aux spécifications.

Lorsque l'opération de mélange peut affecter défavorablement la stabilité du produit, des essais de stabilité sur les lots finaux mélangés doivent être réalisés.

La date de péremption ou de recontrôle d'un lot après mélange doit être basée sur la date de fabrication du lot ou queue de lot le plus ancien présent dans le mélange.

1.4.5.2. Opérations de conditionnement

1.4.5.2.1. Instructions de conditionnement

Des instructions de conditionnement doivent être rédigées et dûment approuvées pour chaque produit ainsi que pour chaque type et chaque taille de conditionnement. Celles-ci comportent normalement les éléments suivants, ou portent les références correspondantes :

- le nom du produit ;
- la description de la forme pharmaceutique et, le cas échéant, le dosage ;
- la présentation exprimée en termes de nombres d'unités, ou de poids ou de volume du produit dans le récipient final ;
- une liste complète de tous les articles de conditionnement nécessaires à la production d'un lot standard, y compris leurs quantités, formats et types, ainsi que le numéro de référence des spécifications de chaque article ;
- un exemplaire d'étiquettes approuvé du médicament expérimental ;
- le cas échéant, un exemple ou une reproduction des articles de conditionnement imprimés et des modèles indiquant où doivent être apposés le numéro de lot et la date de péremption des produits ;

- les précautions particulières à observer, y compris l'examen soigneux préalable de la zone de conditionnement et du matériel pour s'assurer de l'absence de tout élément étranger au conditionnement ;
- une description des opérations de conditionnement, y compris toute opération secondaire importante et le matériel à utiliser ;
- les détails des contrôles en cours de fabrication avec les instructions d'échantillonnage et les limites d'acceptation.

1.4.5.2.2. Dossier de conditionnement de lot

Un dossier de conditionnement de lot doit être constitué pour chaque lot ou partie de lot conditionné. Le dossier doit porter le numéro de lot et la quantité de produit vrac à conditionner, ainsi que le numéro de lot et la quantité prévue de produit fini à obtenir.

Les informations suivantes doivent être consignées au fur et à mesure de l'avancement des opérations et, à la fin, le dossier doit être daté et signé pour accord par le (les) responsable(s) des opérations de conditionnement :

- le nom du produit ;
- la (les) date(s) et heures des opérations de conditionnement ;
- le nom du responsable effectuant les opérations de conditionnement ;
- les initiales des opérateurs des différentes étapes importantes ;
- les relevés des vérifications portant sur l'identité et la conformité aux instructions de conditionnement, y compris les résultats des contrôles en cours de conditionnement ;
- des indications sur les opérations de conditionnement effectuées, y compris les références du matériel et des lignes de conditionnement utilisées ;
- si possible, des échantillons des articles de conditionnement imprimés utilisés, avec les modèles des codes de lot, des dates de péremption et de toute surimpression ;
- des notes portant sur tout problème particulier, y compris les précisions sur tout écart par rapport aux instructions de conditionnement avec, dans ce cas, l'autorisation écrite du responsable ;
- les quantités et le numéro de référence ou marque d'identification de tous les articles de conditionnement imprimés ainsi que des produits vrac fournis, utilisés, détruits ou retournés au stock et les quantités du produit obtenu, avec le bilan comparatif.

1.4.5.3. Contrôle des produits

1.4.5.3.1. Contrôles en cours de fabrication

Il est reconnu qu'un ensemble exhaustif d'essais et de contrôles en cours de fabrication peut constituer un moyen plus efficace de garantir le respect des spécifications du produit fini que les tests pratiqués sur le seul produit fini.

Ces contrôles effectués en cours de fabrication d'une substance active ou d'un médicament permettent de surveiller, et si nécessaire d'ajuster le processus afin de s'assurer que le produit est conforme à ses spécifications. Ces contrôles et leurs critères d'acceptation doivent être définis sur la base des informations collectées pendant la phase de développement ou des données historiques.

En cas de non-conformités aux spécifications, une enquête n'est normalement pas requise puisque ces contrôles sont réalisés dans le but de surveiller et/ou d'ajuster le procédé.

Le contrôle de l'environnement ou du matériel peut également être considéré comme un élément du contrôle en cours de fabrication.

1.4.5.3.2. Contrôle du produit fini

Généralités

Les produits finis doivent être mis en quarantaine immédiatement après leur fabrication et jusqu'à la libération du lot dans les conditions établies par le fabricant.

L'évaluation des produits finis nécessite de prendre en compte un ensemble d'éléments et notamment les conditions de production, les résultats des contrôles en cours de fabrication, l'examen des documents de fabrication (conditionnement compris), la conformité aux spécifications du produit fini et l'examen du conditionnement final.

Certains contrôles de la préparation terminée doivent faire l'objet de comptes-rendus datés et signés.

Il s'agit :

- des contrôles physico-chimiques lorsque la préparation terminée est soumise à échantillothèque ;
- des contrôles microbiologiques mentionnés par la Pharmacopée pour les formes stériles ;
- des contrôles galéniques mentionnés par la Pharmacopée pour les différentes formes pharmaceutiques ;
- des contrôles de la teneur en substance active ;
- le contrôle du conditionnement et de l'étiquetage de la préparation terminée ;
- des mesures de la radioactivité pour les médicaments radiopharmaceutiques ;
- des contrôles d'environnement (air, surfaces).

Particularité des médicaments stériles

Après remplissage, les médicaments à usage parentéral doivent subir un contrôle individuel destiné à détecter toute contamination ou autre défaut. Ce contrôle peut être réalisé visuellement ou par une technique appropriée. Ces méthodes sont décrites à la Pharmacopée dans les méthodes analytiques intitulés « 2.9.19 contamination particulaire – particules non-visibles » et « 2.9.20 contamination particulaire – particules visibles ».

En outre, tous les produits finis stériles doivent subir un essai de stérilité. Lorsqu'il s'agit de préparations injectables préparées à partir de matières premières non apyrogènes, elles font l'objet d'un essai des endotoxines bactériennes selon dont la méthode « 2.6.14 ; essai des endotoxines bactériennes ».

Particularité des médicaments radiopharmaceutiques stériles

La durée d'utilisation limitée des médicaments radiopharmaceutiques implique bien souvent une libération puis une expédition des lots avant l'achèvement de tous les contrôles. La validation du procédé, la surveillance des paramètres concernant les procédés de fabrication et l'environnement, ainsi que les contrôles réalisés en cours de fabrication sont donc essentiels pour prendre la décision de libération d'un lot.

A noter que la monographie « 2.9.19 contamination particulaire – particules non-visibles » ne s'applique pas aux préparations radiopharmaceutiques.

Particularité des substances actives pour essais cliniques

Pour chaque substance active utilisée en essais cliniques, un profil d'impuretés décrivant les impuretés identifiées et non identifiées présentes dans un lot typique issu d'un procédé de production donné et maîtrisé, doit normalement être établi.

Le profil d'impuretés doit inclure :

- l'identité ou une donnée analytique qualitative (temps de rétention, etc.) ;
- la gamme de concentration de chaque impureté observée ;
- la classe de chaque impureté identifiée (impureté inorganique, impureté organique, solvant) ;

Le profil d'impuretés dépend généralement du procédé de production et de l'origine de la substance active.

La Pharmacopée européenne décrit dans le texte « 5.10. *contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique* » les recommandations à suivre pour la recherche des impuretés. Ce chapitre fait le lien avec le texte « 5.4. *solvants résiduels* » qui précise la limitation des taux de solvants résiduels dans les principes actifs, les excipients et les médicaments.

A noter que, dans le contexte des essais cliniques, si les méthodes analytiques utilisées pour évaluer un lot ne peuvent pas encore être validées, elles doivent être scientifiquement fondées.

1.4.6. Échantillonnage

1.4.6.1. Différents types d'échantillon

Ces généralités définissent des notions d'échantillonnage nouvellement décrites dans le projet des BPF⁽⁵⁾.

L'échantillon prélevé doit être représentatif du lot prélevé afin de tirer des conclusions valables lors de leur analyse.

Nous pouvons distinguer les échantillons de référence et les échantillons modèles. Les premiers sont des échantillons d'un lot de matière première, d'article de conditionnement ou de produit fini et réservés à des analyses ultérieures si nécessaires et pouvant être destructives.

Les seconds sont des échantillons de produits finis dans leur conditionnement final dont la finalité est d'être disponible pour un besoin d'identification de lot.

Ces échantillons sont des éléments de traçabilité du lot de produit fini et du lot de matière première.

Des échantillons de produits intermédiaires et de produits vrac sont également prélevés lors des opérations de production. D'autres échantillons peuvent également être prélevés pour surveiller les étapes les plus critiques d'une production, par exemple le début et la fin d'un procédé.

1.4.6.2. Modalités d'échantillonnage

Le prélèvement d'échantillons est effectué selon des procédures écrites et approuvées précisant :

- la méthode d'échantillonnage ;
- le matériel à utiliser ;
- la quantité d'échantillons à prélever ;
- les instructions pour toute division de l'échantillon ;
- le type et la nature du récipient à utiliser pour le prélèvement;
- l'identification des contenants prélevés : étiquette mentionnant le contenu, le numéro de lot, la date de prélèvement et les contenants dans lesquels les échantillons ont été prélevés ;
- toute précaution particulière à observer, spécialement lors de l'échantillonnage de produits stériles ou dangereux ;
- les conditions de stockage ;
- les instructions de nettoyage et de stockage du matériel de prélèvement.

Les entrées et les sorties d'échantillons stockés dans une échantillothèque sont enregistrées en justifiant leur utilisation lorsqu'il s'agit d'une sortie.

1.4.6.3. Taille de l'échantillon

L'échantillon de référence doit être d'une taille suffisante pour permettre de réaliser au moins deux analyses complètes conformément aux données de la Pharmacopée.

Aucune taille n'est précisée pour l'échantillon modèle.

1.4.6.4. Durée de conservation

Pour un fabricant de substances actives, des échantillons de chaque lot de substance active doivent être conservés pendant un an après la date de péremption du lot ou pendant trois ans après la distribution complète du lot, en choisissant celle des deux durées qui est la plus longue.

Pour les substances actives ayant une date de recontrôle, des échantillons de réserve similaires doivent être conservés pendant trois ans après que le lot a été complètement distribué par le fabricant. Dans ce cas, des quantités suffisantes doivent être conservées pour réaliser au moins deux analyses complètes selon la Pharmacopée ou, lorsqu'il n'existe pas de monographie à la Pharmacopée, deux analyses selon les spécifications.

Les échantillons de matières premières (autres que les solvants, les gaz ou l'eau utilisés dans les procédés de fabrication) doivent être conservés pendant au moins deux ans après la libération du produit par l'établissement pharmaceutique fabricant. Cette durée peut être raccourcie si la durée de stabilité de la matière première, mentionnée dans ses spécifications, est inférieure.

1.4.6.5. Particularité des médicaments stériles

Dans le cadre de fabrication de médicaments stériles, des échantillons doivent être prélevés pour l'essai de stérilité. Ces échantillons doivent comporter des échantillons provenant de certaines parties du lot dites plus à risque de contamination.

Dans le cas de produits remplis de façon aseptique, des échantillons doivent être prélevés parmi les récipients remplis au début et à la fin de l'opération, ainsi qu'après chaque interruption de travail importante.

Dans le cas de produits stérilisés par la chaleur dans leur récipient final, il faut prélever des échantillons provenant de la partie potentiellement la plus froide de la charge.

1.4.6.6. Particularité des médicaments radiopharmaceutiques

Sauf indication contraire dans l'AMM, des échantillons de référence doivent être conservés pour chaque lot, selon les BPF.

Par contre, l'échantillothèque ne s'applique pas aux médicaments radiopharmaceutiques lorsqu'ils sont préparés au sein d'une radiopharmacie.

1.4.6.4. Particularité de la recherche biomédicale

Des échantillons de chaque lot de produits formulés en vrac et des échantillons d'articles de conditionnement utilisés pour chaque lot de produits finis doivent être conservés pendant au moins deux années après la fin ou l'arrêt anticipé des recherches biomédicales dans lesquelles le lot a été utilisé.

Les échantillons de référence et les échantillons modèles de chaque lot de produit fini doivent être conservés jusqu'à ce que le rapport final de la recherche biomédicale ait été rédigé pour permettre la confirmation de l'identité du produit dans le cadre d'investigations portant sur des résultats incohérents.

1.4.7. Suivi de la stabilité

Le suivi de stabilité de médicaments permet de détecter tout problème de stabilité relatif à la formulation du produit dans son conditionnement final. Il permet également de confirmer les conditions de stockage indiquées sur l'étiquetage, ainsi que les dates de validité des médicaments.

Ce suivi de stabilité est mis en place pendant toute la durée de validité du médicament, et doit inclure les paramètres suivants :

- le nombre de lot(s) par dosage et, le cas échéant, les différentes tailles de lots ;
- les méthodes appropriées de contrôles physico-chimiques, microbiologiques et biologiques ;
- les critères d'acceptation ;
- les références aux méthodes de contrôle ;
- la description des conditionnements primaire et secondaire ;
- les intervalles de fréquence des contrôles (échéances d'analyses) ;
- la description des conditions de stockage ;
- tout autre paramètre spécifique du médicament.

Le nombre de lots et la fréquence des contrôles doivent fournir suffisamment de données pour permettre une analyse de tendance. Sauf justification et pour chaque produit fabriqué, il doit être inclus dans le programme au moins un lot par an pour chaque dosage et chaque type de conditionnement primaire.

Tout résultat hors spécifications confirmé ou toute dérive significative doit être communiqué à l'Afssaps.

Lorsqu'il s'agit de la surveillance de la stabilité des substances actives, les trois premiers lots de production commercialisés doivent être inclus dans le programme de surveillance de la stabilité pour confirmer les dates de péremption ou de recontrôle. Moins de trois lots sont inclus si les données issues d'études précédentes montrent que la substance active est stable pendant au moins deux ans.

De plus, pour les substances actives à durée de conservation inférieure ou égale à un an, des contrôles doivent être faits plus fréquemment. Les contrôles de stabilité doivent être réalisés mensuellement pendant les trois premiers mois, et ensuite à intervalle trimestriel. Si des données confirment que la stabilité de la substance active n'est pas compromise, alors les contrôles à neuf mois peuvent être éliminés.

Dans le cadre des activités pharmaceutiques hospitalières, les dates limites d'utilisation des préparations terminées sont fixées à la suite d'études bibliographique et/ou d'essais de stabilité. A défaut, la date limite d'utilisation ne peut dépasser un mois.

1.4.8. Particularité de l'étiquetage des médicaments expérimentaux

L'étiquetage spécifique des médicaments expérimentaux peut présenter des difficultés et donc des erreurs lorsqu'ils sont destinés à une opération de mise en insu.

Plusieurs informations doivent figurer sur l'étiquetage des médicaments expérimentaux, à moins qu'il y ait un motif à l'absence de l'une ou l'autre d'entre elles, par exemple le recours à un système de randomisation électronique centralisé.

Les informations sont les suivantes :

- nom, adresse et numéro de téléphone du promoteur, de l'organisme prestataire de service ou de l'investigateur (c'est à dire le contact principal pour les informations sur le produit, la recherche biomédicale et la levée de l'insu en cas d'urgence) ;
- forme pharmaceutique, voie d'administration, nombre d'unités de prise ainsi que le nom ou l'identification du produit et son dosage dans le cas d'une recherche conduite en ouvert ;
- numéro de lot et/ou de code permettant d'identifier le contenu et l'opération de conditionnement ;
- code de référence de la recherche biomédicale, permettant d'identifier la recherche, le lieu de recherches, l'investigateur et le promoteur si ces informations ne sont pas fournies par ailleurs ;
- numéro d'identification de la personne qui se prête à la recherche ou le numéro de traitement et, le cas échéant, le numéro de visite de cette personne auprès de l'investigateur ;
- nom de l'investigateur, s'il n'est pas déjà mentionné par ailleurs;
- mode d'emploi (il est possible de faire référence à une notice ou à un autre document explicatif destiné à la personne qui se prête à la recherche ou à la personne administrant le produit) ;
- mention « Pour recherche biomédicale uniquement » ou une mention similaire ;
- conditions de stockage ;
- période d'utilisation (date limite d'utilisation, date de péremption ou date de re-contrôle, suivant le cas) exprimée en mois/année et d'une façon permettant d'éviter toute ambiguïté ;

- mention « Ne pas laisser à la portée des enfants » sauf dans le cas où le produit est utilisé dans des recherches au cours desquelles le produit n'est pas emporté au domicile des personnes qui se prêtent à la recherche.

L'adresse et le numéro de téléphone du contact principal pour des informations relatives au produit doivent également apparaître sur l'étiquetage si la personne qui se prêt à la recherche biomédicale ne s'est pas vu remettre ces informations sur un autre support.

Toutes ces informations figurent sur le conditionnement primaire et le conditionnement extérieur du médicament expérimental. Quelques exceptions à cela, notamment lorsque le conditionnement primaire est de petite taille (ampoule, etc.). Dans ce cas, il doit comporter au minimum :

- nom du promoteur, de l'organisme prestataire de service ou de l'investigateur ;
- voie d'administration (cette mention peut être exclue pour les formes pharmaceutiques solides par voie orale) ainsi que le nom ou l'identification du produit et son dosage dans le cas d'une recherche conduite en ouvert ;
- numéro de lot et/ou de code permettant d'identifier le contenu et l'opération de conditionnement ;
- code de référence de la recherche, permettant d'identifier la recherche, le lieu de recherches, l'investigateur et le promoteur, si ces informations ne sont pas fournies par ailleurs ;
- numéro d'identification de la personne qui se prête à la recherche ou le numéro de traitement, et le cas échéant, le numéro de visite de cette personne auprès de l'investigateur ;

De plus, des mises en garde ou le mode d'emploi peuvent également être ajoutés

Dans le cas où la conception de la recherche biomédicale ne requiert pas de fabrication ou de conditionnement particulier, ou lorsque la recherche est conduite avec des médicaments bénéficiant déjà d'une autorisation de mise sur le marché (AMM), ou lorsque les personnes participant à la recherche présentent les mêmes caractéristiques que celles qui sont visées par l'AMM, les renseignements suivants sont ajoutés au conditionnement d'origine sans occulter les mentions déjà présentes sur celui-ci :

- nom du promoteur, de l'organisme prestataire de service ou de l'investigateur ;

- code de référence de la recherche, permettant d'identifier la recherche, le lieu de recherche, l'investigateur et la personne qui se prête à la recherche.

Si la période d'utilisation figurant sur l'étiquette initiale doit être modifiée, alors une étiquette supplémentaire est apposée sur le médicament expérimental. Cette étiquette supplémentaire indique la nouvelle période d'utilisation et rappelle le numéro de lot.

Ce nouvel étiquetage peut être réalisé dans la PUI d'un établissement de santé, lieu de recherche biomédicale. Dans ce cas, elle doit être autorisée par l'ARH à réaliser les opérations d'approvisionnement, de conditionnement et d'étiquetage des médicaments expérimentaux, ainsi que les opérations de stockage correspondantes (article L1121-13 du CSP).

1.4.9. Particularité de la libération des médicaments expérimentaux

L'évaluation de chaque lot de médicaments expérimentaux fabriqués en vue de sa libération inclut, selon les cas, les documents suivants :

- les dossiers de lots, y compris les bulletins de contrôle, les bulletins de contrôle en cours et les comptes rendus de libération démontrant la bonne conformité avec le dossier de spécification du médicament, la commande, le protocole et le code de randomisation. Ces dossiers incluent tout écart ou modification prévu ainsi que tout contrôle ou tests additionnels réalisés ; ils sont constitués, approuvés et signés par le personnel autorisé en vertu du système de la qualité ;
- la description des conditions de production ;
- les informations concernant la qualification des locaux, du matériel et la validation des procédés et des méthodes ;
- les résultats de l'examen des produits conditionnés ;
- les rapports de stabilité ;
- les informations concernant l'origine des produits et la vérification des conditions de stockage et d'expédition.

La décision de libération est formalisée par un compte-rendu inclus dans le dossier de lot des médicaments expérimentaux. Si certains lots sont refusés, ils en portent clairement l'indication.

Concernant les médicaments radiopharmaceutiques, ceux qui ont une demi-vie très courte sont libérés avant que tous les essais de contrôle de la qualité soient terminés. La validation du procédé, les contrôles en cours de fabrication et la surveillance des paramètres concernant les procédés de fabrication et l'environnement sont donc indispensables pour décider une libération anticipée. Dans ce cas, une procédure écrite doit préciser toutes les données relatives à la production et aux contrôles de la qualité qui doivent être examinées avant l'expédition du lot ; la décision prise doit être formalisée.

Une autre procédure doit également décrire les mesures à prendre si des résultats non satisfaisants sont obtenus après l'expédition.

1.4.10. Pas de différence majeure entre les BPF et les BPP

Les BPF et les BPP sont très descriptives sur la façon d'organiser les opérations de fabrication. A ce sujet, elles mettent le point sur la nécessité d'organiser un système documentaire permettant de tracer de façon exhaustive les opérations réalisées.

Les étapes allant de la réception des matières premières au suivi de la stabilité des lots de produit fini, font fréquemment référence à la Pharmacopée. Nous allons maintenant aborder ses textes et ses monographies applicables aux opérations de fabrications des médicaments radiopharmaceutiques stériles.

2. La Pharmacopée

2.1. Présentation

La Pharmacopée est l'ensemble des textes de la Pharmacopée européenne et de la Pharmacopée française (article L5112-1 du CSP).

Il s'agit d'un recueil de référentiels techniques scientifiquement validés par des experts qui s'adressent aux fabricants de matières premières et de médicaments, ainsi qu'aux autorités compétentes.

Actuellement, c'est la 6^{ème} édition de la Pharmacopée européenne qui s'applique réglementairement depuis la publication de l'**arrêté du 18 décembre 2007 portant additif n°78 à la Pharmacopée**⁸⁶ et la 10^{ème} édition de la Pharmacopée française par la publication de l'**arrêté du 21 août 2007 portant additif n°77 à la Pharmacopée**⁸⁷. Cette dernière est constituée de textes ne figurant pas dans la Pharmacopée européenne et ne contient aucune monographie sur les préparations radiopharmaceutiques.

Ces référentiels se présentent sous forme de chapitres généraux, de monographies générales et de monographies particulières.

La Pharmacopée européenne contient une monographie générale intitulée « *préparations radiopharmaceutiques* » qui s'applique à toutes les préparations de cette classe. A cela s'ajoutent soixante monographies particulières (annexe 5) dont les méthodes spécifiées ont statut de méthodes de référence pour la préparation radiopharmaceutique considérée, par rapport à la monographie générale. Elles présentent l'intérêt d'introduire les différentes méthodes de production, les moyens d'identification des radionucléides et les méthodes de contrôle.

Outre ces monographies, les matières entrant dans le processus de production d'une préparation radiopharmaceutique injectable doivent également répondre aux monographies générales intitulées « *substances pour usage pharmaceutique* » et « *préparations parentérales* », ainsi qu'aux textes généraux intitulés « *5.4. solvants résiduels* » et « *5.10. contrôle des impuretés dans les substances pour l'usage pharmaceutique* » le cas échéant.

⁸⁶ JORF n°0302 du 29/12/2007, p 21792

⁸⁷ JORF n°201 du 31/08/2007, p 14435

De plus, le recours à la radioimmunothérapie est fréquent et fait appel à l'association d'anticorps et de radioéléments. Dans ce cas, la monographie « *anticorps monoclonaux pour usage humain* » doit également être suivie par les fabricants de médicament radiopharmaceutiques.

2.2. Les matières premières

2.2.1. Les radionucléides utilisés dans la synthèse de radiopharmaceutiques

Les différents modes de production de radionucléides sont décrits dans la monographie « *préparations radiopharmaceutiques* ».

Il s'agit notamment des techniques d'irradiation dans un flux de particules chargés (bombardement d'une matière cible) qui représentent la méthode de production mise en œuvre par les cyclotrons. Il s'agit également des générateurs radionucléidiques qui représentent la principale voie de production de radionucléides dans les services de médecine nucléaire.

Le bombardement de matières cibles entraîne la transformation de noyaux cibles pour créer des radioéléments d'intérêt. Lors de ce bombardement, des réactions parasites peuvent avoir lieu et créent des impuretés radionucléidiques dont la nature dépend de la pureté de la matière cible de départ. Cette matière cible répond ici à la définition de *matière première de départ d'une substance active* des BPF des substances actives.

Puisque les proportions du radionucléide principal et des impuretés radionucléidiques dépendent de la composition isotopique et de la pureté de la matière cible, il convient de réaliser des essais de production pour apprécier la qualité des radionucléides obtenus.

Pour contrôler cette étape de production, la Pharmacopée recommande de réaliser des essais de production sur chaque lot de matières cibles avant de les utiliser en routine. Il s'agit d'un contrôle indirect de la qualité de la matière première de départ.

La Pharmacopée ne précise pas le nombre de contrôles à réaliser, mais les exigences des BPF des substances actives doivent être respectées. C'est pourquoi, chaque lot sera testé trois fois afin d'apprécier à la fois la qualité de la matière cible et la reproductibilité des conditions de

production pour obtenir des radionucléides présentant les spécifications de qualité et de quantité souhaitées.

Les systèmes générateurs de radionucléides utilisent un radionucléide parent à période relativement longue, qui décroît en donnant un radionucléide de filiation à période plus courte. L'exemple type est celui du générateur molybdène-99/technétium 99m, le molybdène-99 étant le radionucléide parent de période égale à 65,94 heures et le technétium-99m étant le radionucléide de filiation de période égale à 6,01 heures et utilisé dans le cadre d'exams scintigraphiques. Dans ce cas, la nature des impuretés retrouvées dans l'éluat de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium seront principalement celles issues de la solution de molybdate (^{99}Mo) de sodium obtenu par fission (*monographie 01/2008 : 1923, Ph. Ed. 6^e Ed. addendum 6.0*) utilisée pour la préparation du générateur. La nature et les niveaux limites des impuretés radionucléidiques de la solution de molybdate de sodium devront être contrôlés par le fabricant de générateur.

Par contre la recherche d'aluminium dans l'éluat de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium doit être réalisée par l'utilisateur ; il s'agit d'impuretés provenant de la colonne d'alumine sur laquelle est adsorbée le molybdène (^{99}Mo).

2.2.2. Les matières premières non radioactives

En dehors des radionucléides, d'autres matières premières sont nécessaires à l'obtention de la préparation radiopharmaceutique. La Pharmacopée les nomme « précurseurs de synthèse ».

Si ces précurseurs ne sont pas produits sur site, la Pharmacopée préconise la vérification des résultats présentés sur le certificat d'analyse fourni par le fabricant afin de s'assurer de leur qualité. Les modalités de vérification préconisées reflètent celles précisées dans les BPF et BPP applicables aux matières premières à usage pharmaceutique.

A cela s'ajoutent des essais préliminaires de production sur chaque lot avant de l'utiliser en routine dans la fabrication de préparations radiopharmaceutiques. Il paraît logique de réaliser ici aussi trois essais pour être conforme aux BPF de substances actives.

2.3. Fabrication des produits radiopharmaceutiques

2.3.1. Production en condition aseptique

La courte durée de validité de la plupart des produits radiopharmaceutiques et la prise en compte des mesures de radioprotection font que les méthodes de stérilisation terminales ne sont pas toujours adaptées. Dans ce contexte, la préparation en condition aseptique associée à une filtration stérilisante est la méthode la plus appropriée. Les conditions de production en condition aseptique sont conformes aux exigences des BPF ou des BPP décrites précédemment.

Cependant, la stérilité ne tient pas uniquement à l'environnement de travail, mais également au niveau de contamination microbiologique des produits entrant en fabrication.

Pour connaître ce niveau de contamination, le fabricant doit suivre les méthodes « 2.6.12. *contrôle microbiologique de produits non stériles : dénombrement des germes aérobies viables totaux* » et « 2.6.13. *contrôle microbiologique des produits non stériles : recherche de microorganismes spécifiés* ». Selon les spécifications de la solution à filtrer avant filtration stérilisante, une pré-filtration antibactérienne peut être intégrée au procédé de production. Celle-ci peut être réalisée au moyen de membrane de porosité nominale inférieure ou égale à 0,45 µm dont l'efficacité de rétention des microorganismes a été établie.

La filtration stérilisante, quant à elle, consiste à filtrer la solution sur une membrane antibactérienne de porosité nominale inférieure ou égale à 0,22 µm ou équivalent. Cette filtration doit être effectuée aussi près que possible du point de remplissage des unités de conditionnement pour maîtriser le risque de contamination microbiologique. A noter que ces filtres ne retiennent pas tous les virus ni les mycoplasmes.

L'intégrité du filtre stérilisant doit être vérifié avant et après usage. Le test appliqué au filtre avant utilisation peut être un test de résistance à la pression, et après usage ce peut être le point de bulle.

Ce procédé de production doit dans tous les cas faire l'objet d'une validation par la méthode du test de remplissage aseptique, déjà mentionné dans le chapitre sur les bonnes pratiques et précisé dans le chapitre « 5.1.1. *méthodes de préparation des produits stériles* ». Ce test a

pour objectif de valider les choix faits lors de la mise au point de la méthode de fabrication en condition aseptique. Il consiste à simuler toutes les étapes du procédé de production en utilisant des milieux de croissance bactérienne. Ces milieux sont ensuite mis en incubation en vue de détecter une éventuelle contamination microbienne, auquel cas la cause de contamination doit être recherchée afin de maîtriser la qualité des médicaments radiopharmaceutiques.

Dans le cas des médicaments radiopharmaceutiques, nous parlons souvent de milieux défavorables à la croissance bactérienne. Pour comparer avec l'irradiation ionisante décrite à la Pharmacopée, la dose absorbée par un éventuel microorganisme présent dans une unité de production est de l'ordre de plusieurs dizaines ou centaines de Gray, donc bien en deçà de la dose stérilisante de 25 kGy.

2.3.2. Contrôles de qualité des produits radiopharmaceutiques imposés par la Pharmacopée

2.3.2.1. Critères physico-chimiques

Selon la Pharmacopée, deux contrôles sont à réaliser systématiquement sur les préparations radiopharmaceutiques. Il s'agit de la pureté radionucléidique et de la pureté radiochimique.

Des spécifications relatives à ces contrôles sont précisées dans toutes les monographies particulières.

Le premier consiste à déterminer le pourcentage de la radioactivité attribuable au radionucléide d'intérêt par rapport à la radioactivité totale.

Cette pureté radionucléidique varie dans le temps puisque les radionucléides présents dans une préparation radiopharmaceutique possèdent des périodes différentes. Le fabricant doit donc s'assurer que la valeur limite de la pureté radionucléidique reste conforme pendant toute la durée de validité de la préparation radiopharmaceutique.

Cependant, le résultat mesuré à partir de la préparation à usage médical n'est pas toujours fiable selon la préparation contrôlée. Pour avoir un résultat fiable, le fabricant doit rechercher les impuretés à période longue des préparations de radionucléides d'intérêt à période courte après un temps de décroissance suffisant pour que ceux-ci ne masquent pas la détection des éventuelles impuretés. Cette limite à la détection fait que les résultats de cet essai sont

difficiles à obtenir avant la libération du lot à usage médical. Il s'agira dans ce cas d'un contrôle de qualité de la production et non d'un contrôle libératoire.

Le second vise à déterminer la proportion d'une substance chimique marquée par le radionucléide d'intérêt par rapport à la radioactivité totale due à ce même radionucléide. Les impuretés radiochimiques peuvent avoir différentes origines dont le procédé de production du radionucléide ou les altérations chimiques en cours de conservation. Les méthodes analytiques séparatives utilisées pour déterminer cette pureté radiochimique peuvent être la chromatographie sur couche mince ou la chromatographie liquide.

S'agissant de l'analyse d'entités contenant le même radionucléide, le résultat de cet essai doit être obtenu avant la libération des lots à usage médical.

2.3.2.2. Critères biologiques des préparations à usage parentéral

2.3.2.2.1. Essai de stérilité

L'essai de stérilité est décrit au chapitre « 2.6.1. stérilité » de la Pharmacopée. Pour chaque lot de fabrication testé, deux milieux de culture non spécifiques doivent être utilisés. Il s'agit d'une part du milieu liquide au thioglycate utilisé pour la recherche de bactéries aérobies et anaérobies, et d'autre part du milieu à l'hydrolysate de caséine et de soja utilisé pour la recherche de bactéries aérobies, de moisissures et de levures.

Avant d'être utilisés, ces milieux doivent avoir fait l'objet d'un « *test de croissance des bactéries aérobies et anaérobies et des levures et moisissures* » afin de contrôler leur capacité de croissance microbiologique ; ces contrôles sont réalisés par le fabricant.

Ces mêmes milieux doivent également subir un « *test de validation* » qui consiste à détecter une éventuelle activité antimicrobienne des préparations devant subir l'essai de stérilité. D'une façon générale, ce test de validation doit être effectué à chaque fois qu'un essai de stérilité porte sur un nouveau produit.

Deux techniques sont proposées pour réaliser l'essai de stérilité : la filtration sur membrane et l'ensemencement direct du milieu de culture. Dans le premier cas, la filtration est réalisée sur des membranes de porosité nominale inférieure ou égale à 0,45 µm dont l'efficacité de

réten-tion des microorganismes a été établie. C'est la méthode à privilégier pour les préparations radiopharmaceutiques pour des raisons de radioprotection, puisqu'elle permet d'éliminer le filtrat radioactif.

Selon le volume contenu dans chaque unité produite, une quantité minimale de préparation doit être utilisée selon les indications précisées au tableau 11.

Tableau 11 : quantités minimales de produit à examiner nécessaires à la réalisation de l'essai de stérilité décrit à la Pharmacopée européenne	
quantité de liquide par récipient	quantité minimale de préparation à utiliser pour chaque milieu, sauf exception justifiée et autorisée
< 1 ml	contenu total de chaque récipient
1-40 ml	la moitié du contenu de chaque récipient, mais pas moins de 1 ml
> 40 ml mais < ou = 100 ml	20 ml
> 100 ml	10 pour cent du contenu du récipient, mais pas moins de 20 ml

De plus, pour chacun de ces milieux une quantité minimale d'unités à examiner est fixée selon les modalités du tableau 12.

Tableau 12 : nombre minimal d'unités à examiner dans le cadre de l'essai de stérilité décrit à la Pharmacopée européenne	
nombre d'unités dans le lot	nombre minimal d'unités à examiner par milieu, sauf exception justifiée et autorisée
préparations parentérales	
nombre de récipients ≤ 100	10 pour cent des récipients, avec un minimum de 4
100 < nombre de récipients ≤ 500	10 récipients
nombre de récipients > 500	2 pour cent des récipients, avec un maximum de 20
Préparations non injectables	
nombre de récipients ≤ 200	5 pour cent des récipients, avec un minimum de 2
nombre de récipients > 200	10 récipients
si le produit est conditionné en récipients unidoses, appliquez le plan indiqué ci-dessus pour les préparations parentérales	
si le contenu d'un seul récipient suffit à ensemen-cer les deux milieux, cette colonne indique le nombre de récipients à utiliser pour l'ensemble des deux milieux.	

Après ensemencement par la préparation à contrôler, le milieu au thioglycate doit être incubé entre 30°C et 35°C pendant 14 jours et le milieu à l'hydrolysate de caséine et de soja doit être incubé entre 20°C et 25°C également pendant 14 jours.

Vu la durée d'incubation de ces milieux, ces contrôles doivent être considérés comme des contrôles supplémentaires de la qualité de la production. La validation des procédés de production par des tests de remplissage aseptique ainsi que les contrôles de l'environnement sont donc essentiels pour permettre une libération des produits radiopharmaceutiques.

Outre les résultats a posteriori, des difficultés dans la réalisation de cet essai peuvent se présenter lorsque le lot de fabrication est produit en très petite quantité ou lorsque le radionucléide a une période très courte. La Pharmacopée prend en compte cette éventualité et dans ce cas l'essai est non applicable.

2.3.2.2.2. Essai des endotoxines

Les endotoxines sont des lipopolysaccharides produits par des bactéries gram-négatives. Elles ont une activité pyrogène élevée et doivent donc être présentes en quantité limitée dans les préparations parentérales. La maîtrise de la contamination en endotoxines va donc de pair avec la maîtrise de la contamination microbiologique.

L'essai des endotoxines bactériennes est destiné à les détecter et les quantifier au moyen d'un lysat d'amœbocytes de limule. Les méthodes sont décrites au chapitre « *2.6.14.essai des endotoxines bactériennes* ».

Ces substances peuvent provenir du matériel de fabrication, des conditionnements primaires, ainsi que du produit fini lui-même. Afin de minimiser leur présence, la Pharmacopée propose une dépyrogénéisation de la verrerie et de tout autre matériel thermorésistant par la chaleur sèche à au moins 250°C pendant 30 minutes. Ces conditions peuvent notamment s'appliquer aux flacons de verre habituellement utilisés pour conditionner les préparations radiopharmaceutiques.

Préalablement à la mise en place de cet essai, il convient de vérifier la sensibilité du lysat vis-à-vis des endotoxines afin de confirmer la valeur déclarée par le fabricant. Il est également

nécessaire de rechercher les facteurs d'interférence que peuvent présenter la préparation radiopharmaceutique à tester.

Il faut également déterminer la concentration limite en endotoxines bactériennes par unité de conditionnement des préparations radiopharmaceutiques parentérales destinées à un usage médical. Dans le cas présent, la concentration limite est calculée en fonction de la posologie selon la formule K/M . K est la dose seuil d'endotoxines ayant un effet pyrogène, par kilogramme de masse corporelle et par heure ; M est la dose maximale recommandée pour le produit, par kilogramme de masse corporelle et par heure.

Les valeurs K de la voie intraveineuse proposées par la Pharmacopée sont précisées au tableau 13.

Tableau 13 : doses seuil d'endotoxines ayant un effet pyrogène, par kilogramme de masse corporelle et par heure, dans le cadre de l'essai des endotoxines bactériennes décrit à la Pharmacopée européenne	
voie d'administration	K (UI d'endotoxines par kilogramme de masse corporelle et par heure)
intraveineuse	5,0
Intraveineuse, produits radiopharmaceutiques	2,5

Ici encore, cet essai doit être considéré comme un contrôle de la qualité de la production lorsque la préparation radiopharmaceutique présente une durée de validité très courte.

2.4. Contrôles qualité des préparations radiopharmaceutiques extemporanées

Les monographies spécifiques des produits radiopharmaceutiques définissent les contrôles qualité à réaliser pour les médicaments radiopharmaceutiques. Les essais de stérilité sont systématiquement mentionnés, et les essais des endotoxines ponctuellement.

Cependant, les préparations extemporanées sont réalisées à partir de trousse, de précurseurs et de générateurs provenant chacun de lot de fabrication ayant subi les contrôles qualité précédemment décrits.

Dans le cas de produits ayant une AMM, les contrôles qualité se limitent aux contrôles physico-chimiques (pH, pureté radiochimique, etc.) ; les essais de stérilité et les essais des endotoxines bactériennes n'étant pas mentionnés dans le RCP.

Par contre, dans le cadre de la recherche biomédicale, c'est le protocole validé par l'Afssaps qui définit la nécessité de réaliser ces contrôles microbiologiques.

Lorsque ces essais microbiologiques ne sont pas requis pour les préparations extemporanées, la validation du procédé de remplissage aseptique permet de contrôler la maîtrise du procédé de fabrication aseptique.

2.5. Intérêt de la Pharmacopée

La Pharmacopée est donc un outil indispensable pour valider les méthodes de fabrication des préparations radiopharmaceutiques. Cependant, les monographies spécifiques proposées correspondent à des produits radiopharmaceutiques déjà éprouvés.

Les pharmaciens travaillant sur la mise à disposition de préparations radiopharmaceutiques destinées à la recherche biomédicale bénéficient tout de même des textes généraux et des monographies générales qui font référence.

TROISIEME PARTIE
AUTORISATIONS NECESSAIRES A LA
FABRICATION DE MEDICAMENTS
RADIOPHARMACEUTIQUES
EXPERIMENTAUX

TROISIEME PARTIE : AUTORISATIONS NECESSAIRES A LA FABRICATION DE MEDICAMENTS RADIOPHARMACEUTIQUES EXPERIMENTAUX

1. Les établissements pharmaceutiques fabricants

article R5124-7 du CSP

Lorsqu'une entreprise, un organisme ou un établissement public de santé souhaite être autorisé à ouvrir un établissement pharmaceutique, il doit déposer un dossier de demande d'ouverture auprès de l'Afssaps. Chaque dossier de demande d'ouverture concerne un seul établissement pharmaceutique, même si plusieurs établissements appartiennent à la même entreprise ou au même organisme ou établissement public de santé.

1.1. Autorisation d'ouverture d'établissement pharmaceutique fabricant des médicaments radiopharmaceutiques, précurseurs ou générateurs

1.1.1. Dispositions actuelles

1.1.1.1. Contenu du dossier de demande d'ouverture

1.1.1.1.1. Dossier de base

Un dossier de demande d'autorisation d'ouverture d'établissement pharmaceutique doit être présenté à l'Afssaps par le pharmacien responsable de l'établissement pharmaceutique. Les modalités de présentation sont fixées par l'**arrêté du 18 mai 2000 relatif aux conditions d'ouverture et de modification des établissements pharmaceutiques mentionnés à**

l'article R5106 du code de la santé publique, à l'exception des établissements relevant du ministre chargé des armées⁸⁸.

La demande doit comporter des renseignements administratifs, dont les suivants :

- le nom et le prénom du pharmacien propriétaire de l'entreprise ou la forme, la dénomination sociale et l'adresse du siège social de la personne morale si l'entreprise est la propriété d'une société, d'un organisme ou d'une association ;
- l'adresse de l'établissement ;
- une note comportant tous les éléments permettant d'apprécier la nature des activités de l'établissement, à savoir la fabrication telle que définie à l'article R 5124-2 du CSP.

A ces renseignements administratifs, sont joints des renseignements d'ordre technique, à savoir :

- le plan de situation selon le cadastre ;
- le plan de masse, c'est-à-dire le plan de l'établissement (étages, plan des pièces, etc.) ;
- les plans cotés des locaux visés par la demande, qui précisent :
 - les lieux d'exercice des activités et des opérations pharmaceutiques ;
 - les circuits des personnes, des matières premières et des produits finis liés aux opérations pharmaceutiques ;
 - l'implantation des équipements principaux ;
- une note indiquant les éléments essentiels des opérations devant être réalisées dans l'établissement ;
- les moyens de transport et de livraison des médicaments et autres produits pharmaceutiques ;
- la description détaillée des systèmes de traitement d'air et d'eau ;
- la liste des équipements essentiels nécessaires à l'exercice des opérations envisagées ;
- les conditions d'utilisation des locaux et des équipements dans le respect des BPF ;
- la liste des formes pharmaceutiques de médicament que le demandeur se propose de fabriquer.

⁸⁸ JORF n°122 du 26/05/2000, p 7921

1.1.1.1.2. Dossier complémentaire

Lorsqu'il s'agit d'une demande d'autorisation de fabrication de médicaments radiopharmaceutiques, de générateurs ou de précurseurs, le dossier de demande d'autorisation doit être co-signé par la personne physique responsable direct de l'activité nucléaire envisagée conformément à l'article R1333-19 du CSP antérieur au 7 novembre 2007. Ce dossier complémentaire comporte les renseignements suivants :

- les informations générales sur :
 - les qualifications en matière de radioprotection des personnels chargés de manipuler les sources radioactives ;
 - les dispositifs émetteurs de rayonnements ionisants ;
 - la personne compétente en radioprotection ;
- les informations détaillées sur :
 - les caractéristiques des dispositifs qui émettent les rayonnements ionisants ;
 - les caractéristiques des sources radioactives ou produits qui en contiennent ;
 - les équipements techniques des installations où sont détenus les radionucléides et les dispositifs émetteurs de rayonnements ionisants ;
 - les résultats des essais effectués pour évaluer la performance et la sécurité de ces dispositifs techniques ;
 - les informations sur les mesures retenues pour effectuer les contrôles de ces dispositifs techniques ;
 - les informations sur les mesures retenues pour assurer la protection du personnel, de la population et de l'environnement contre les effets des rayonnements ionisants ;
- les informations d'ordre médical prévues à l'article R1333-20 du CSP antérieur au 7 novembre 2007, à savoir :
 - la justification de la nouvelle application ;
 - les conséquences éventuelles pour le patient et les personnes de son entourage si le dispositif ou le réactif est destiné à une nouvelle application thérapeutique ou diagnostique.

1.1.1.2. Traitement du dossier par l'Afssaps

arrêté 18 mai 2000 (art 1, art 5)⁸⁹, article R1333-30 du CSP antérieur au 7 novembre 2007, article R1333-31 du CSP antérieur au 7 novembre 2007, article R5124-9 du CSP article R5124-11 du CSP

Le dossier complet est adressé en cinq exemplaires à la « Direction de l'inspection et des établissements » à l'attention du directeur général de l'Afssaps, sous pli recommandé avec demande d'avis de réception, ou déposé contre récépissé.

A réception, l'Afssaps dispose de deux mois pour évaluer la recevabilité du dossier. Pour cela, elle s'assure que le dossier comporte l'ensemble des informations citées ci-dessus, puis notifie au pharmacien responsable la date d'enregistrement du dossier à partir de laquelle court le délai d'instruction de six mois.

Le directeur général de l'Afssaps prend sa décision après enquête de l'inspection de l'Afssaps ou de l'Inspection régionale de la pharmacie. Il sollicite la section B du Conseil de l'Ordre national des pharmaciens et l'IRSN⁹⁰. Le premier donne un avis sur la situation du pharmacien responsable (inscription principale à la section B de l'Ordre, expérience professionnelle, diplôme), et le second donne un avis sur les aspects relatifs à la radioprotection et sur la qualification de la personne responsable de l'activité nucléaire.

L'un des exemplaires du dossier est envoyé à l'ASN simplement pour information.

Si l'Afssaps requiert du demandeur des informations complémentaires nécessaires à l'instruction de la demande, ce délai est suspendu jusqu'à réception de ces informations. A l'issue de ces six mois, le directeur général de l'Afssaps doit avoir notifié sa décision d'autorisation au demandeur s'il y a lieu.

Si à l'issue du délai de six mois, aucun accord n'est notifié, le silence gardé vaut refus d'autorisation. En cas de refus, le directeur général de l'Afssaps indique au demandeur les motifs du refus, ainsi que les voies et les délais de recours.

⁸⁹ arrêté du 18 mai 2000 relatif aux conditions d'ouverture et de modification des établissements pharmaceutiques mentionnés à l'article R5106 du code de la santé publique, à l'exception des établissements relevant du ministre chargé des armées (JORF n°122 du 26/05/2000, p 7921)

⁹⁰ Décret n° 2002-254 du 22 février 2002 relatif à l'Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire (JORF n°48 du 26/02/2002, p 3585)

1.1.1.3. Contenu de l'autorisation

arrêté du 18 mai 2000 art 5⁹¹, article L4211-1 du CSP, article R1333-32 du CSP antérieur au 7 novembre 2007, article R1333-33 du CSP antérieur au 7 novembre 2007, article R5124-7 du CSP

La décision notifiée par le directeur général de l'Afsspas précise le type d'activité autorisée ; dans le cas présent il s'agit de l'activité de fabrication.

Les opérations de fabrication, les formes pharmaceutiques, les médicaments, ainsi que la nature et le type de produits pour lesquels vaut l'autorisation sont également précisés.

Lorsqu'il s'agit d'un établissement à activité nucléaire, la décision précise qu'une activité nucléaire est autorisée. Dans ce cas, la décision mentionne les locaux où doivent être reçus, stockés et utilisés les radionucléides, les produits ou les dispositifs en contenant.

Elle fixe également les activités maximales des radionucléides susceptibles d'être détenus et utilisés à un instant donné, en sources scellées ou sources non scellées, la finalité de l'utilisation de la source et les conditions particulières de détention et d'utilisation des radionucléides. De plus, lorsque des radionucléides en sources non scellées sont utilisés, l'autorisation fixe les prescriptions techniques applicables aux déchets et effluents produits en vue de leur élimination.

1.1.1.4 délai de mise en place

arrêté du 18 mai 2000 art 6, article R1333-38 du CSP antérieur au 7 novembre 2007

Suite à la notification de l'autorisation d'ouverture, si l'établissement ne fonctionne pas dans un délai de un an, l'autorisation devient caduque. Toutefois ce délai peut être prorogé, par le directeur général de l'Afssaps, sur justification fournie avant son expiration.

A partir du moment où l'autorisation est accordée, le pharmacien responsable dispose d'un délai de un mois pour communiquer au directeur général de l'Afssaps la date d'ouverture effective de l'établissement pharmaceutique.

⁹¹ arrêté du 18 mai 2000 relatif aux conditions d'ouverture et de modification des établissements pharmaceutiques mentionnés à l'article R5106 du code de la santé publique, à l'exception des établissements relevant du ministre chargé des armées (JORF n°122 du 26/05/2000, p 7921)

1.1.1.5 durée de validité de l'autorisation

article R1333-35 du CSP antérieur au 7 novembre 2007

L'autorisation d'activité de fabrication est délivrée sans limite de durée, mais cette activité fait l'objet d'une évaluation périodique par les agents de l'Afssaps, en moyenne tous les deux ans. Suite à cette inspection, un certificat de fabrication valable trois ans est délivré au fabricant.

Actuellement, l'autorisation d'activité nucléaire est délivrée pour une durée maximale de cinq ans. Afin de la renouveler, une nouvelle demande d'autorisation doit être déposée à l'Afssaps au plus tard dans les six mois précédents la date d'expiration.

1.1.1.6 modification substantielle de l'autorisation initiale

arrêté du 18 mai 2000 (art 6)⁹², article L5124-3 du CSP, article L5124-9 du CSP, article R5124-5 du CSP, article R5124-10 du CSP, article R5124-11 du CSP, article R1333-36 du CSP antérieur au 7 novembre 2007

Toute modification des éléments concernant les locaux et l'équipement technique ou toute modification des formes pharmaceutiques prise en compte pour l'octroi de l'autorisation initiale sont considérées comme étant des modifications substantielles. Elles doivent par conséquent faire l'objet d'une autorisation avant leur mise en place.

Les autres modifications font simplement l'objet d'une déclaration auprès de l'Afssaps.

De plus, dans le cas des activités nucléaires, tout changement de responsable de l'activité nucléaire, tout changement d'affectation des locaux destinés à recevoir des radionucléides, toute extension du domaine couvert par l'autorisation initiale, toute modification des caractéristiques d'une source radioactive doivent faire l'objet d'une nouvelle demande d'autorisation auprès de l'Afssaps. L'IRSN⁹³ sera à nouveau sollicitée pour émettre un avis.

⁹² arrêté du 18 mai 2000 relatif aux conditions d'ouverture et de modification des établissements pharmaceutiques mentionnés à l'article R5106 du code de la santé publique, à l'exception des établissements relevant du ministre chargé des armées (JORF n°122 du 26/05/2000, p 7921)

⁹³ Décret n° 2002-254 du 22 février 2002 relatif à l'Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire (JORF n°48 du 26/02/2002, p 3585)

1.1.2. Dispositions à venir

Comme nous l'avons déjà mentionné, le **décret n°2007-1582 du 7 novembre 2007**⁹⁴ introduit un régime de double autorisation pour les établissements pharmaceutiques fabricants de médicaments radiopharmaceutiques, de précurseurs ou de générateurs. L'une sera délivrée par l'Afssaps conformément à tout autre établissement pharmaceutique fabricant, et la seconde sera délivrée par l'ASN. Deux dossiers distincts sont donc à constituer.

1.1.2.1. Contenu des dossiers

1.1.2.1.1. Dossier à déposer auprès de l'Afssaps

Le dossier à déposer est celui précisé dans le paragraphe « 1.1.1.1.1. dossier de base »

1.1.2.1.2. Dossier à déposer auprès de l'ASN

article L5124-3 du CSP, article R1333-24 du CSP, article R1333-25 du CSP, article R1333-27 du CSP, article R1333-28 du CSP, article R1333-33 du CSP, article R1333-43 du CSP, article R1333-45 du CSP, article R231-106 du code du travail

La demande d'autorisation d'activité nucléaire doit être présentée par le responsable (personne physique ou représentant de la personne morale) de l'activité nucléaire envisagée.

Les qualifications ou les capacités de cette personne doivent être précisées par une décision de l'ASN conformément à ce qui est prévu aux articles R1333-38 et R1333-43 du CSP. Ces précisions auraient déjà dues faire l'objet d'un arrêté, mais il n'a jamais été publié.

La demande mentionne le nom de la personne compétente en radioprotection qui a été nommée par le chef d'établissement. Il est accompagné d'un dossier justificatif comportant plusieurs types de renseignements qui seront détaillés par une décision de l'ASN.

⁹⁴ décret n°2007-1582 du 7 novembre 2007 relatif à la protection des personnes contre les dangers des rayonnements ionisants et portant modification du code de la santé publique (JORF n°260 du 09/11/2007, p 18419)

Ces renseignements sont les suivants :

- des informations générales sur l'établissement ;
- des informations générales sur l'organisation de la radioprotection ;
- des informations détaillées sur les sources de rayonnements ionisants ;
- des informations détaillées sur l'installation abritant les sources de rayonnements ionisants ;
- des informations détaillées sur les équipements de radioprotection mis en œuvre ;
- des informations sur le plan d'urgence interne lorsque des sources radioactives de hautes activités sont mises en œuvre.

Ce dossier doit être accompagné du document établissant qu'une demande d'autorisation d'ouverture d'établissement pharmaceutique a été déposée ou du document attestant que l'autorisation d'ouverture d'établissement pharmaceutique est en vigueur.

1.1.2.2. Traitement du dossier

1.1.2.2.1. Autorisation délivrée par l'Afssaps

arrêté 18 mai 2000 (art 1, art 4, art 5), article R5124-6 du CSP, article R5124-9 du CSP, article R5124-11 du CSP

Le dossier complet est adressé en trois exemplaires à la « Direction de l'inspection et des établissements » à l'attention du directeur général de l'Afssaps, sous pli recommandé avec demande d'avis de réception, ou déposé contre récépissé.

Le traitement du dossier se fait selon les mêmes modalités que celles citées au paragraphe « 1.1.1.2. traitement du dossier par l'Afssaps », à quelques points près. En effet, il n'est pas prévu de délai limite pour l'évaluation de la recevabilité du dossier de demande d'autorisation. De plus, le délai d'instruction est de quatre vingt dix jours et non de six mois. Si le Conseil de l'Ordre des pharmaciens n'a pas rendu son avis dans un délai de deux mois suivant la demande de l'Afssaps, le directeur général de l'Afssaps peut statuer sur la demande.

1.1.2.2. Autorisation délivrée par l'ASN

article R1333-25 du CSP, article R1333-28 du CSP, article R1333-29 du CSP

La demande d'autorisation sera adressée en deux exemplaires, sous pli recommandé avec demande d'avis de réception, ou déposée contre récépissé, à la Direction des activités Industrielles et du Transport (DIT), guichet unique de l'ASN pour les demandes d'autorisation d'activités nucléaires.

Dans le cas présent d'une activité pharmaceutique, c'est la DIS qui instruit le dossier. L'IRSN⁹⁵ sera également consultée pour émettre un avis sur les notions de radioprotection.

A réception du dossier, l'ASN dispose d'un délai de trois mois pour évaluer la recevabilité du dossier et notamment la complétude des pièces à fournir. Au cours de ce délai, l'ASN peut solliciter le demandeur pour qu'il apporte les informations ou les documents manquants ; ce délai est alors suspendu jusqu'à réception des pièces manquantes.

Passé ces trois mois, le dossier de demande est réputé complet, et l'ASN dispose alors d'un délai de six mois pour instruire le dossier et notifier sa décision au demandeur. Au cours de ces six mois, outre l'IRSN, l'ASN peut solliciter l'Afssaps pour avis. Elle peut à nouveau demander des informations ou des documents complémentaires nécessaires à l'instruction de la demande. Ces informations peuvent porter sur la justification du recours à des sources de rayonnements ionisants ; dans ce cas, l'ASN peut éventuellement demander une expertise complémentaire pour évaluer la pertinence des informations fournies. Les frais d'expertise sont alors à la charge du demandeur.

Pendant cette période d'instruction, le délai de six mois est également suspendu jusqu'à réception des informations demandées.

A l'expiration du délai réglementaire de six mois et si l'ASN n'a pas notifié sa décision, l'absence de réponse doit être considérée comme un refus d'autorisation d'activité nucléaire.

⁹⁵ Décret n° 2002-254 du 22 février 2002 relatif à l'Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire (JORF n°48 du 26/02/2002, p 3585)

1.1.2.3. Contenu de l'autorisation

1.1.2.3.1. Autorisation délivrée par l'Afssaps

arrêté du 18 mai 2000 art 5⁹⁶, article L4211-1 du CSP, article R5124-7 du CSP

cf. paragraphe « 1.1.1.3. Contenu de l'autorisation »

1.1.2.3.2. Autorisation délivrée par l'ASN

article R1333-27 du CSP, article R1333-30 du CSP, article R1333-31 du CSP, R1333-43 du CSP

L'autorisation accordée par l'ASN est délivrée à la personne qui en a fait la demande, et n'est pas transférable à une autre personne.

Le contenu de l'autorisation doit être déterminé par une décision de l'ASN qui précisera notamment les éléments sur lesquels portent les prescriptions de l'autorisation pour ce qui concerne les sources utilisées et leurs conditions d'emploi.

Si l'activité nucléaire autorisée met en œuvre des radionucléides en sources radioactives non scellées, l'autorisation précisera les prescriptions techniques applicables aux déchets et aux effluents produits en vue de leur élimination.

Le demandeur doit informer l'Afssaps qu'une autorisation d'activité nucléaire lui a été délivrée.

1.1.2.4 Délai de mise en place

1.1.2.4.1. Autorisation délivrée par l'Afssaps

arrêté du 18 mai 2000 (art 6), article R5124-12 du CSP

Le délai de mise en place se fait selon les mêmes considérations que celles précisées au paragraphe « 1.1.1.4. délai de mise en place », sauf que la caducité de l'autorisation a lieu au bout de deux ans et non de un an.

⁹⁶ arrêté du 18 mai 2000 relatif aux conditions d'ouverture et de modification des établissements pharmaceutiques mentionnés à l'article R5106 du code de la santé publique, à l'exception des établissements relevant du ministre chargé des armées (JORF n°122 du 26/05/2000, p 7921)

1.1.2.4.2. Autorisation délivrée par l'ASN
article R1333-35 du CSP, article R1333-34 du CSP

Suite à la délivrance de l'autorisation d'activité nucléaire, celle-ci doit être mise en œuvre dans un délai d'un an et est valable au maximum dix ans.

La durée de validité est fonction des spécificités de l'établissement, des spécificités de l'installation et des spécificités des locaux. Elle est également fonction des caractéristiques et des conditions d'utilisation des sources de rayonnements ionisants, ainsi que de la nature des activités nucléaires.

1.1.2.5 modification substantielle de l'autorisation initiale

arrêté du 18 mai 2000 (art 6)⁹⁷, article L5124-3 du CSP, article L5124-9 du CSP, article R5124-5 du CSP, article R5124-10 du CSP, article R5124-11 du CSP, article R1333-39 du CSP, article R1333-27 du CSP

Les situations devant faire l'objet d'une demande d'autorisation de modification substantielle sont celles mentionnées au paragraphe « 1.1.1.6. modification substantielle de l'autorisation initiale », qu'elles soient relatives à l'activité pharmaceutique ou à l'activité nucléaire.

Pour les demandes présentées auprès de l'ASN, le dossier est présenté selon les mêmes modalités que la demande initiale et le demandeur devra informer l'Afssaps si la modification est autorisée.

D'autres changements peuvent intervenir et faire l'objet uniquement d'une simple information auprès de l'ASN. Il s'agit du changement de la personne compétente en radioprotection ou de modifications concernant l'équipement technique des installations où sont utilisés les radionucléides et les dispositifs émetteurs de rayonnements ionisants.

⁹⁷ arrêté du 18 mai 2000 relatif aux conditions d'ouverture et de modification des établissements pharmaceutiques mentionnés à l'article R5106 du code de la santé publique, à l'exception des établissements relevant du ministre chargé des armées (JORF n°122 du 26/05/2000, p 7921)

2. Pharmacie à usage intérieur des établissements publics de santé

L'activité de préparations de médicaments radiopharmaceutiques est subordonnée à une activité de médecine nucléaire au sein de l'Etablissement de santé. C'est pourquoi, l'autorisation d'utilisation de rayonnements ionisants est abordée avant la demande d'activité optionnelle par la PUI.

2.1. Autorisation d'utilisation des rayonnements ionisants à des fins médicales

L'autorisation d'utilisation des rayonnements ionisants à des fins médicales ne peut être accordée qu'à condition que les autorisations exigées au titre des équipements matériels lourds délivrés par l'ARH aient été accordées conformément à l'article L6122-1 du CSP.

2.1.1. Dispositions actuelles

La demande d'autorisation ou de renouvellement d'autorisation d'utilisation des rayonnements ionisants à des fins médicales se fait auprès de l'une des onze divisions territoriales de l'ASN. Le dossier est constitué à partir du formulaire « *demande d'autorisation de détention et d'utilisation de radionucléides en médecine nucléaire et en recherche biomédicale* » ⁽⁴⁾.

2.1.1.1 contenu du dossier

2.1.1.1.1. Dossier de base

La demande d'autorisation (ou son renouvellement) de détention et d'utilisation de radionucléides à des fins médicales doit être présentée par le chef d'établissement et doit être cosignée par le praticien responsable direct de l'activité nucléaire envisagée. La personne responsable de cette activité doit disposer des titres et diplômes mentionnés à l'**arrêté du 26 mars 1974 compétence des personnes pouvant être autorisées à utiliser des radio-**

éléments artificiels en sources non scellées à des fins médicales ⁹⁸ modifié par l'arrêté du 15 octobre 1992 modifiant l'arrêté du 26 mars 1974 relatif à la compétence des personnes pouvant être autorisées à utiliser des radioéléments en sources non scellées à des fins médicales⁹⁹. Le praticien responsable est le plus souvent titulaire du diplôme d'études spécialisées de médecine nucléaire.

Le contenu de la première demande d'autorisation doit comporter les renseignements mentionnés à l'article R1333-25 du CSP antérieur au 7 novembre 2007. Le formulaire de l'ASN ⁽⁴⁾ le complète de façon précise. Les différents points abordés sont les suivants :

- motif de la demande ;
- informations sur l'établissement ;
- informations sur le service utilisateur de radionucléides ;
- informations sur les techniques médicales ou biomédicales, y compris la recherche biomédicale ;
- informations sur les sources radioactives non scellées ;
- informations sur les équipements matériels lourds présents dans les installations ;
- informations sur les utilisateurs des installations ;
- informations sur la personne compétente en radioprotection ;
- informations sur la surveillance de l'exposition des travailleurs en poste dans l'installation.

2.1.1.1.2. Recherche biomédicale

Lorsqu'il s'agit de mener des essais cliniques sur des médicament radiopharmaceutiques, l'ASN a pour principal interlocuteur, non pas le promoteur, mais les investigateurs.

Jusqu'à présent, lorsqu'un service de médecine nucléaire envisage de mener un essai clinique portant sur un médicament radiopharmaceutique dont le radioélément figure dans la liste des sources non scellées autorisées par le service, celui-ci ne fait aucune démarche auprès de l'ASN.

⁹⁸ JORF du 20/04/1974, p 4283

⁹⁹ JORF n°258 du 05/11/1992, p 15311

Par contre, lorsqu'il s'agit d'un radioélément nouveau ou éventuellement d'une activité radioactive inhabituelle pour le service, celui-ci doit faire une demande d'autorisation auprès de l'ASN. Le dossier doit comporter les pièces suivantes ⁽⁴⁾ :

- le résumé du protocole ;
- des informations sur la nature, la forme et l'activité du radionucléide concerné par la recherche (principe d'optimisation et de justification) ;
- les modalités d'organisation de radioprotection vis-à-vis du radionucléide utilisé ;
- note précisant les modalités d'organisation de la radioprotection des personnels impliqués dans le cadre de l'essai clinique ;
- note précisant la nature, l'activité et la gestion des déchets et des effluents.

Par contre l'autorisation de recherche biomédicale délivrée par l'Afssaps et l'avis du CPP ne sont pas indispensables, contrairement à ce qui est indiqué dans le formulaire.

2.1.1.2. Traitement du dossier

article R1333-30 du CSP antérieur au 7 novembre 2007, article R1333-31 du CSP antérieur au 7 novembre 2007

Le dossier constitué est adressé en double exemplaire à l'une des divisions territoriales de l'ASN, qui sera chargée d'instruire la demande.

A réception, la division dispose de deux mois pour évaluer la recevabilité du dossier. Lorsque des informations complémentaires sont nécessaires, le délai de deux mois est suspendu jusqu'à leur réception.

Passé ce délai d'évaluation, la recevabilité est implicite et le délai de six mois imparti à la division territoriale pour instruire le dossier débute.

Selon le type de demande d'autorisation, l'IRSN¹⁰⁰ peut être sollicité pour avis relatif à la radioprotection, notamment lorsqu'il s'agit de l'utilisation d'un nouveau radioélément ou d'un nouvel équipement d'imagerie.

Là encore, lorsque des informations complémentaires doivent être adressées pour les besoins de l'instruction, le délai est suspendu jusqu'à réception de ces informations.

¹⁰⁰ Décret n° 2002-254 du 22 février 2002 relatif à l'Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire (JORF n°48 du 26/02/2002, p 3585)

Au cours des six mois, le délégué territorial notifie sa décision par délégation du Président de l'ASN. L'absence de réponse au-delà de délai vaut rejet de la demande.

Lorsqu'il s'agit d'une demande d'autorisation d'utilisation de radioéléments dans le cadre de la recherche biomédicale, il n'y a pas de règles prédéfinies pour instruire le dossier. Le délai d'instruction dépend surtout du contenu du dossier établi par le demandeur. Si le dossier est complet, les délais sont courts compte tenu de l'intérêt d'une mise en place rapide de l'essai. Toute autorisation fait ici aussi l'objet d'une notification.

2.1.1.3. Contenu de l'autorisation

article R1333-32 du CSP antérieur au 7 novembre 2007, article R1333-33 du CSP antérieur au 7 novembre 2007

Le contenu du dossier comporte les informations relatives à la nature des utilisations autorisées (diagnostic in vivo et thérapie par exemple), ainsi que les radioéléments et leurs activités autorisés. Actuellement, la liste des radioéléments autorisés ne reflète pas nécessairement l'activité du service, et les activités maximales autorisées considèrent d'une part l'activité maximale du technétium-99m et le reste des autres radionucléides d'autre part. Ceci va changer dans les prochaines modalités de demande d'autorisation.

2.1.1.4. Mise en place

article R1333-38 du CSP antérieur au 7 novembre 2007

L'utilisation de nouveaux radionucléides fait l'objet d'une information auprès de l'IRSN¹⁰¹ via les « *formulaires de demande de radionucléides en sources non scellés* » pour pouvoir se les procurer.

Si l'activité nucléaire n'a pas été mise en place dans l'année suivant son autorisation, celle-ci devient alors caduque. A l'issue de ce délai, l'ASN est informée par l'IRSN de l'absence de mise en place de l'activité autorisée ;

¹⁰¹ Décret n° 2002-254 du 22 février 2002 relatif à l'Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire (JORF n°48 du 26/02/2002, p 3585)

2.1.1.5. Renouvellement de l'autorisation

article R1333-35 du CSP antérieur au 7 novembre 2007

Chaque autorisation est délivrée pour une durée de cinq ans et renouvelable sur demande du titulaire de l'autorisation. Ce renouvellement doit être présenté au plus tard six mois avant l'expiration de l'autorisation.

En cas de changement du titulaire de l'autorisation, de changement d'affectation des locaux destinés à recevoir des radionucléides, toute modification des caractéristiques d'une source radioactive doit faire l'objet d'une nouvelle demande d'autorisation.

2.1.2. Dispositions à venir

2.1.2.1 Contenu du dossier de demande d'autorisation

article R1333-43 du CSP, article R1333-25 du CSP

Suite à la publication des décisions de l'ASN en application du **décret n°2007-1582 du 7 novembre 2007**¹⁰², un nouveau formulaire de demande d'autorisation devrait être mis à disposition. Il reprendra les renseignements mentionnés à l'article R1333-25 du CSP déjà mentionnés au paragraphe « 1.1.2.1. contenu des dossiers », en les précisant. Par exemple, le demandeur devra préciser l'application du principe de justification que ce soit pour la thérapie ou le diagnostic.

Les modalités de dépôt du dossier auprès des divisions territoriales de l'ASN ne devraient pas évoluer. Ceci vaut également pour la recherche biomédicale.

2.1.2.2. Évolution de la demande d'autorisation

article R1333-28 du CSP à article R1333-36 du CSP

Les modalités de traitement des dossiers de demande d'autorisation d'activité nucléaire en établissement de santé se calquent sur celles appliquées aux établissements d'activité

¹⁰² décret n°2007-1582 du 7 novembre 2007 relatif à la protection des personnes contre les dangers des rayonnements ionisants et portant modification du code de la santé publique (JORF n°260 du 09/11/2007, p 18419)

nucléaire précédemment précisées. Ceci vaut pour le traitement des dossiers, le délai de mise en place et la durée de validité de l'autorisation.

Une évolution majeure intervient cependant dans le contenu de l'autorisation. Cette autorisation mentionnera uniquement les radioéléments dont l'utilisation est effectivement envisagée ; elle précisera en plus l'activité maximale autorisée pour chacun de ces radionucléides.

2.2. Autorisation d'activités optionnelles pour les pharmacies à usage intérieur des établissements de santé

2.2.1. Contenu du dossier

article R5126-15 du CSP, article L5126-7 du CSP, article L6114-1 du CSP, article L5126-3 du CSP, article R5126-9 du CSP, article R5126-19 du CSP

La demande d'autorisation d'activité optionnelle au sein d'une PUI d'un établissement de santé doit être présentée par le directeur de l'établissement public de santé, ou par le président ou le gérant dans le cas d'une clinique. La demande est adressée, par lettre recommandée avec demande d'avis de réception, au directeur de l'ARH du lieu d'implantation de l'établissement.

La demande est accompagnée d'un dossier simplifié par rapport à une demande de création de PUI. Les informations à apporter sont uniquement celles permettant au directeur de l'ARH d'apprécier la nature de la demande.

Parmi les activités optionnelles, une PUI peut être autorisée à réaliser la préparation de médicaments radiopharmaceutiques, la réalisation selon la Pharmacopée des préparations rendues nécessaires par les recherches biomédicales et l'importation de médicaments expérimentaux.

Aucune disposition réglementaire ne précise le contenu des dossiers de demande d'autorisation d'activité optionnelle. Cependant, les inspections régionales de la pharmacie mettent à disposition des fiches d'aide à la constitution des dossiers.

2.2.1.1. Activité de préparation de médicaments radiopharmaceutiques

La fiche d'aide à la constitution des dossiers proposée par certaines inspections régionales de la pharmacie aborde les aspects suivants :

- organisation générale de l'activité au sein de l'établissement ;
- qualification du personnel ;
- locaux :
 - situation par rapport au service de médecine nucléaire ;
 - ordonnancement des zones de travail ;
 - accès ;
 - ventilation ;
 - conception des locaux ;
 - matériel de radioprotection ;
- conditions de préparations :
 - principaux équipements ;
 - conditions générales de préparations ;
- système documentaire et traçabilité ;
- contrôle de qualité des préparations ;
- gestion des déchets.

Pour chacun de ces items et lorsqu'il y a lieu, la référence documentaire est précisée.

Ainsi, la qualification du pharmacien fait référence à l'**arrêté du 1^{er} décembre 2003 relatif aux qualifications et à la formation des pharmaciens utilisant des médicaments radiopharmaceutiques dans les établissements de santé et les syndicats interhospitaliers¹⁰³** ; cet arrêté précise que seuls les pharmaciens titulaires du diplôme d'études spécialisées complémentaires de radiopharmacie et de radiobiologie (DESC) ou les pharmaciens justifiant d'une expérience suffisante dans le domaine de la radiopharmacie peuvent exercer cette activité optionnelle.

¹⁰³ JORF n°25 du 30/01/2004, p 2185

La conception des locaux doit répondre aux articles R5126-2 et R5126-11 du CSP, à l'**arrêté du 30 octobre 1981**¹⁰⁴ modifié par le **décret n°94-604 du 19 juillet 1994**¹⁰⁵, ainsi qu'aux BPP.

Les conditions de préparation et de contrôle de la qualité des produits radiopharmaceutiques font référence aux monographies des préparations radiopharmaceutiques de la Pharmacopée européenne.

Enfin, la gestion des déchets doit être organisée selon les principes de la **circulaire DGS/SD 7 D/DHOS/E 4 n°2001-323 du 9 juillet 2001 relative à la gestion des effluents et des déchets d'activités de soins contaminés par des radionucléides**¹⁰⁶.

2.2.1.2. Activité de préparation rendue nécessaire par les recherches biomédicales

La PUI d'un établissement de santé peut être autorisée à réaliser, selon la Pharmacopée, les préparations rendues nécessaires par les recherches biomédicales, y compris les médicaments expérimentaux.

Le dossier de demande d'autorisation à déposer auprès de l'ARH doit comporter des informations sur les éléments suivants :

- types de formes galéniques réalisées, par exemple :
 - préparations stériles ;
 - liquides pour voie orale ;
- types d'opérations réalisées, par exemple :
 - préparations proprement dites ;
 - contrôles ;
- distribution des préparations à d'autres PUI ;
- locaux et matériels ;
- documentation ;
- opérations de préparations ;

¹⁰⁴ arrêté du 30 octobre 1981 relatif aux conditions d'emploi des radioéléments artificiels utilisés en sources non scellées à des fins médicales (JORF du 29/11/1981, p 10429)

¹⁰⁵ décret no 94-604 du 19 juillet 1994 portant création de l'Office de protection contre les rayonnements ionisants (JORF n°167 du 21/07/1994, p10512)

¹⁰⁶ BO n°2001-32 de 08/2001

- opérations de contrôles de la qualité ;
- activité de distribution.

Les éléments constitutifs du dossier doivent répondre au **décret n°2007-1428 du 3 octobre 2007 relatif aux pharmacies à usage intérieur et modifiant le code de la santé publique (dispositions réglementaires)¹⁰⁷**, ainsi qu'aux BFP et aux BPP.

Ainsi, lorsqu'une PUI est autorisée à réaliser des préparations pour la recherche biomédicale, il obtient du promoteur les renseignements nécessaires à la réalisation des préparations et des contrôles pour l'étude de faisabilité. Il obtient également du promoteur les éléments nécessaires à la rédaction des procédures et des instructions de fabrication.

Elle peut être amenée à distribuer ces préparations à d'autres PUI d'établissements de santé à condition d'être autorisée par le directeur général de l'Afssaps, conformément à l'article L5126-1 du CSP.

En aucun cas, une PUI sollicitée par un promoteur ne peut sous-traiter les préparations.

2.2.2. Traitement du dossier par l'ARH

article L5126-7 du CSP, article R5126-16 du CSP, article R5126-17

Le dossier est adressé en trois exemplaires au directeur de l'ARH de la région du lieu d'implantation de l'établissement.

Celui-ci sollicite la section H du Conseil de l'Ordre national des pharmaciens et l'Inspection régionale de la pharmacie – pour le compte du directeur régional des affaires sanitaires et sociales- afin qu'ils émettent un avis technique et réglementaire sur le dossier. Si l'Ordre national des pharmaciens n'a pas donné son avis dans un délai de trois mois à compter de la date de réception du dossier, le directeur de l'ARH peut statuer.

Pour statuer sur une demande d'autorisation, le directeur de l'ARH dispose d'un délai de quatre mois à compter de la date de réception du dossier. Ce délai est suspendu lorsqu'il requiert du demandeur des informations complémentaires nécessaires à l'instruction du dossier. Cette suspension court jusqu'à réception de ces informations ; aucune disposition réglementaire ne prévoit de délai limite pour les fournir.

¹⁰⁷ JORF n°231 du 05/10/2007, p 16346

A réception des informations complémentaires et à l'expiration du délai réglementaire de quatre mois, le silence gardé par le directeur de l'ARH vaut autorisation tacite pour les activités qui font l'objet de la demande.

L'ARH adresse alors une copie de l'autorisation d'activité optionnelle au directeur régional des affaires sanitaires et sociales et directeur général de l'Afssaps.

2.2.3. Contenu de l'autorisation

article R5126-16 du CSP

L'autorisation mentionne les activités optionnelles assurées par la PUI ainsi que l'emplacement de la radiopharmacie lorsqu'il s'agit de cette activité.

Pour la réalisation des préparations rendues nécessaires par les recherches biomédicales, y compris la préparation des médicaments expérimentaux et pour l'importation de médicaments expérimentaux, l'autorisation précise la forme pharmaceutique ou, à défaut, la nature des produits et, dans le cas de la préparation, les opérations réalisées.

3. Recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain

3.1. Précisions préalables avant d'aborder le dossier de demande de recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain

3.1.1. Recommandations européennes

La Commission européenne a publié un guide intitulé « *Detailed guidance for the request for autorisation of a clinical trial on a medicinal product for human use to the competent authorities, notification of substantial amendments and declaration of the end of the trial* »⁽¹⁰⁾.

L'arrêté du 24 mai 2006 fixant le contenu, le format et les modalités de présentation à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé du dossier de demande

d'autorisation de recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain¹⁰⁸

s'inspire de ce guide pour préciser le format et le contenu du dossier de demande d'autorisation et les points à détailler prévus à l'annexe 1 de cet arrêté.

3.1.2. Marche à suivre avant le dépôt d'un dossier de demande

Avant tout dépôt de dossier de demande d'autorisation de recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain, le promoteur doit s'inscrire dans la base de données européenne des essais cliniques de médicaments à usage humain établie par l'EMA et dénommée EudraCT. Le promoteur obtient alors un numéro EudraCT (numéro d'enregistrement de la recherche) qui lui permet de s'acquitter des taxes recouvrées par l'Afssaps. Le paiement se fait selon les modalités détaillées sur le site de l'Afssaps « *rubrique essais cliniques de médicaments et de produits biologiques / onglet taxes* ».

Une fois ces deux étapes accomplies, le promoteur peut déposer auprès de l'Afssaps un dossier de demande d'autorisation de recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain. Sa composition est fixée à l'article R1123-30 du CSP et précisée par l'**arrêté du 24 mai 2006¹⁰⁹**.

Un dossier est également constitué et adressé, simultanément ou non, au comité de protection des personnes (CPP).

3.1.3. Le promoteur

Dans cette troisième partie relative à la constitution du dossier de demande de recherche biomédicale, la référence au « promoteur » devra être prise indifféremment au sens de promoteur défini à l'article L1121-1 du CSP, ou au sens d'organisme délégué par le promoteur pour soumettre la demande de recherche biomédicale.

¹⁰⁸ JORF n°124 du 30/05/2006, p 8042

¹⁰⁹ arrêté du 24 mai 2006 fixant le contenu, le format et les modalités de présentation à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé du dossier de demande d'autorisation de recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain (JORF n°124 du 30/05/2006, p 8042)

3.1.4 Champ couvert par cette section

Nous nous intéresserons uniquement à la constitution de DME dans la suite du texte.

Puisqu'il s'agit de s'intéresser au médicament radiopharmaceutique, les médicaments de thérapie cellulaire, de thérapie génique ou de thérapie xénogénique ne seront pas abordés.

3.2. Dossier de demande d'autorisation de recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain

3.2.1. Composition du dossier

Le dossier de demande adressé à l'Afssaps comprend quatre parties conformément à l'article R1123-30 du CSP, à savoir :

- un dossier administratif composé notamment d'un courrier de demande d'autorisation et du formulaire de demande d'autorisation datés et signés ; ces deux documents sont disponibles en version électronique sur le site de l'Afssaps^(12,13) ;
- un dossier sur la recherche biomédicale composé du protocole et de la brochure pour l'investigateur prévus à l'article R1123-20 du CSP ;
- un dossier technique relatif aux produits, aux actes pratiqués et aux méthodes utilisées dans le cadre de la recherche ;
- l'avis du CPP si celui-ci s'est prononcé ou à défaut un courrier intermédiaire si le promoteur en possède un. Quoiqu'il en soit, le CPP communique, pour information, tout avis à l'Afssaps.

Le dossier technique relatif aux produits est évalué uniquement par l'Afssaps. Pour chaque médicament expérimental, un dossier technique dénommé « dossier du médicament expérimental » (DME) est renseigné. Sa composition est précisée dans ce qui suit.

Seul le contenu de ce dossier sera développé dans la suite du texte.

3.2.2. Dossier du médicament expérimental

3.2.2.1. Contenu

Le promoteur doit tenir compte des EuGMP et des recommandations spécifiques de l'EMA (annexe 1) conformément à ce qui est indiqué dans l'**arrêté du 24 mai 2006**¹¹⁰. Cet arrêté décrit dans son « *annexe 1 - format et présentation du dossier du médicament expérimental* » le contenu du DME.

Il comporte trois parties destinées à établir une synthèse de toutes les informations disponibles sur le médicament expérimental.

Ainsi, la partie 1 est dédiée à la « *qualité pharmaceutique, chimique ou biologique* » de la substance active et du produit fini ; la partie 2 est réservée aux « *données non cliniques* » obtenues à partir des études pharmacologiques et de toxicité. Si des données cliniques existent sur le médicament expérimental, la partie 3 relative aux « *données cliniques* » doit être renseignée par le promoteur.

Cette partie 1 doit être complétée au besoin par des documents administratifs relatifs au médicament expérimental. Si le médicament expérimental ne bénéficie pas d'une AMM dans un Etat membre de la Communauté européenne, le promoteur doit fournir à l'Afssaps une copie de l'autorisation d'ouverture de l'établissement pharmaceutique fabricant ou importateur et éventuellement une attestation établissant que le médicament expérimental a été fabriqué selon les normes au moins équivalentes aux BPF.

Enfin, lorsque le médicament expérimental ne répond pas aux spécifications des impuretés fixées dans le DME, un certificat d'analyse doit être joint au dossier.

3.2.2.2. Dossier simplifié

L'**arrêté du 24 mai 2006** précise que certains médicaments expérimentaux peuvent faire l'objet d'un dossier simplifié.

¹¹⁰ arrêté du 24 mai 2006 fixant le contenu, le format et les modalités de présentation à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé du dossier de demande d'autorisation de recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain (JORF n°124 du 30/05/2006, p 8042)

Le dossier simplifié concerne les médicaments expérimentaux bénéficiant déjà d'une autorisation d'utilisation, ou ayant déjà fait l'objet d'une demande d'autorisation de recherche biomédicale. Dans ce cas, le promoteur se réfère aux données du précédent DME et transmet à l'Afssaps toute nouvelle donnée relative au médicament expérimental ainsi que toute donnée disponible permettant d'apprécier la sécurité d'emploi dans le cadre de la recherche concernée si le médicament expérimental est utilisé dans des conditions différentes de celles présentées lors de la précédente demande d'autorisation de recherche biomédicale.

Si le promoteur fait référence au DME d'un tiers, il doit en être autorisé par le propriétaire des données. Une autorisation est alors délivrée par le propriétaire au promoteur, qui la transmettra à l'Afssaps.

Le dossier simplifié s'applique également au médicament expérimental bénéficiant d'une demande d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte au sens du a) de l'article L5121-12 du CSP, ou bien d'une AMM dans un Etat membre de la Communauté européenne, aux Etats-Unis ou au Japon.

Dans ces cas, le résumé des caractéristiques des produits (RCP) fait office de DME à condition que le médicament expérimental soit utilisé conformément aux autorisations susdites.

Dans le cas où le médicament est utilisé dans des conditions différentes de celles prévues par l'autorisation, le promoteur doit transmettre, en plus du RCP, des données justifiant l'utilisation et la sécurité d'emploi du médicament expérimental.

De plus, si le médicament expérimental ne bénéficie pas d'une AMM dans un des Etats membres de la Communauté européenne, mais qu'une autre forme pharmaceutique ou un autre dosage dispose d'une AMM, le RCP remplace les « *données relatives à la qualité pharmaceutique, chimique et biologique* » de l'annexe 1 du DME. Cette éventualité est applicable seulement si le médicament expérimental est fourni par le titulaire de l'AMM.

Cette situation s'applique également si la substance active du médicament expérimental est fournie par le fabricant d'un médicament disposant d'une AMM et contenant la même substance active.

Enfin, le dossier simplifié s'applique au médicament placebo. Dans ce cas, deux situations peuvent se présenter. Soit le placebo est une forme non stérile et de composition excipiendaire identique au médicament expérimenté, soit le placebo répond à un seul de ces deux critères.

Dans le premier cas, le promoteur ne transmet aucun DME relatif au placebo.

Dans le second cas, le DME se limite aux « *données relatives à la qualité pharmaceutique, chimique, et biologique du produit fini* » de l'annexe 1 et le cas échéant, aux renseignements relatifs aux installations et équipements, aux données relatives aux nouveaux excipients et à l'évaluation de la sécurité virale au regard des virus non conventionnels.

3.2.2.3. Données de sécurité virale

L'**arrêté du 24 mai 2006**¹¹¹ définit dans son article 5 le produit d'origine biologique comme étant « *tout principe actif, excipient ou adjuvant de fabrication extrait ou préparé à partir d'un produit d'origine animale ou humaine, ou obtenu par hémisynthèse à partir d'un tel produit* ». Le produit d'origine biologique peut donc être un des éléments constitutifs du médicament expérimental ou le médicament expérimental lui-même. Dans ce dernier cas, il répond à la définition du médicament biologique de l'article L.5121-1 du CSP.

Cette situation se présente régulièrement en radioimmunothérapie, lorsque des anticorps monoclonaux doivent être conjugués à des radionucléides.

Ainsi, lorsque le médicament expérimental contient un produit biologique ou lorsque la fabrication du médicament expérimental fait appel à un produit d'origine biologique, la partie première partie du DME relative à la qualité pharmaceutique, chimique et biologique doit être complétée par des données de sécurité virale.

L'**arrêté du 24 mai 2006** précise dans son annexe 2 les « *données relatives à la sécurité virale au regard des virus conventionnels et des agents transmissibles non conventionnels (ATNC ou prions) responsables d'encéphalopathies spongiformes* ». Les éléments à fournir concernent les matières premières d'origine biologique, le procédé de production et les contrôles virologiques réalisés pendant le procédé de production. Ces données de sécurité virale doivent satisfaire au chapitre « *5.2.8. réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments à usage humain et vétérinaire* » de la Pharmacopée européenne¹¹².

¹¹¹ arrêté du 24 mai 2006 fixant le contenu, le format et les modalités de présentation à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé du dossier de demande d'autorisation de recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain (JORF n°124 du 30/05/2006, p 8042)

¹¹² Ph. Eur. 6^e édition, addendum 6.0 (Direction Européenne de la Qualité du Médicament et Soins de Santé)

Deux situations dérogent à ce cadre et permettent un allègement des données de sécurité virale.

D'une part, le promoteur ne fournit aucune donnée de sécurité virale si le médicament expérimental dispose d'une AMM en France et que son procédé de fabrication est identique à celui décrit dans la demande d'AMM. Le promoteur est également dispensé du dossier de sécurité virale si le médicament expérimental contient comme seul produit d'origine biologique un ou plusieurs des trois excipients d'origine animale que sont le lactose, le stéarate de magnésium et la gélatine entrant dans la composition des gélules, et si leur fabrication est conforme à la **note explicative concernant la réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments à usages humain et vétérinaire**¹¹³.

D'autre part, le promoteur fournit simplement une attestation délivrée par le fabricant du médicament expérimental contenant un produit d'origine biologique, si ce médicament est fabriqué à partir des mêmes matières premières, selon le même procédé de fabrication et soumis aux mêmes contrôles virologiques qu'un médicament bénéficiant d'une AMM en France. Les différences entre le médicament expérimental et le médicament sous AMM peuvent porter sur la qualité pharmaceutique (dosage différent par exemple), mais elles ne doivent pas impacter sur la sécurité virale du médicament expérimental.

L'attestation peut également remplacer le dossier de sécurité virale s'il s'agit d'un médicament expérimental bénéficiant d'une AMM dans un autre Etat membre de la Communauté (système de reconnaissance mutuelle limitée) ou bénéficiant d'une ATU de cohorte en France, ou s'il a déjà fait l'objet d'une évaluation de sécurité virale favorable lors d'une précédente recherche biomédicale autorisée par l'Afssaps.

3.2.2.4. Données du médicament expérimental

La mise au point de nouveaux médicaments expérimentaux peut présenter certaines difficultés relatives à leur niveau de qualité physicochimique ou pharmaceutique. L'évaluation du médicament expérimental doit donc prendre en compte le risque associé à la substance active,

¹¹³ note explicative concernant la réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments à usage humain et vétérinaire (EMEA/410/01 Rév. 2 — octobre 2003) adoptée par le Comité des spécialités pharmaceutiques (CSP) et le Comité des médicaments vétérinaires (CMV) (JOUE n°C24 du 28/01/04, p 6)

le risque associé aux impuretés générées au cours de la fabrication qui peuvent être hautement toxiques ou génotoxiques et le risque associé à la forme galénique (forme stérile, stabilité).

Afin de prendre en compte ces considérations et permettre aux promoteurs de travailler sur une base commune pour maîtriser la qualité des médicaments expérimentaux, les recommandations de l'EMA doivent être suivies lorsqu'elles sont applicables.

Les points à renseigner dans le DME mentionnés à l'annexe 1 de l'**arrêté du 24 mai 2006**¹¹⁴ sont détaillés dans le « *Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials* »⁽¹³⁾ et dans le « *Draft guideline on radiopharmaceuticals, EMA/CHMP/QWP/306970/2007* »⁽¹⁴⁾.

Si nous suivons ce guide, plusieurs précisions sont apportées pour les médicaments radiopharmaceutiques. Les renseignements relatifs à la substance active sont les suivants :

- « structure » : la formule développée de la substance active doit indiquer la position du radionucléide. Pour les trousseaux, la formule développée du ligand avant, et si possible après le radiomarquage doit être renseignée ;
- « propriétés générales » : l'origine des radionucléides doit être précisée, ainsi que leur demi-vie, leur type, leur énergie et la probabilité de leur émission ;
- « fabricant » : le nom des fabricants de précurseurs radiopharmaceutiques et de précurseurs non radioactifs doit être renseigné ;
- « description du procédé de fabrication et des contrôles » : les réactions nucléaires doivent être décrites, en incluant si possible les réactions indésirables. Les procédés de séparation et de purification doivent être indiqués ;
- « contrôles des matières » : les spécifications et les méthodes de contrôle des matières cibles doivent être décrites ;
- « développement du procédé de fabrication » : pour les radionucléides, la description du procédé doit inclure les transformations nucléaires, y compris les transformations indésirables liées aux impuretés isotopiques présentes dans la matière cible.
- « impuretés » : la pureté chimique, la pureté radionucléidique et la pureté radiochimique doivent être renseignées. Le niveau des impuretés doit être justifié. L'effet de la radiolyse sur la pureté doit également être justifié ;

¹¹⁴ arrêté du 24 mai 2006 fixant le contenu, le format et les modalités de présentation à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé du dossier de demande d'autorisation de recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain (JORF n°124 du 30/05/2006, p 8042)

- « procédures analytiques » : la méthode utilisée pour mesurer la radioactivité doit être décrite ;
- « étalons et substances/préparations de référence » : les données sur les étalons de mesure sont à préciser ;

Les renseignements relatifs au médicament expérimental sont les suivants :

- « description et composition » : la radioactivité par unité de production doit être spécifiée ;
- « développement pharmaceutique » : pour les trousseaux, la conformité de la méthode utilisée pour réaliser le radiomarquage doit être démontrée. Pour les générateurs, la conformité du niveau moyen d'éluion doit être prouvée. Pour les médicaments radiopharmaceutiques, il doit être démontré que la concentration radioactive attendue n'entraîne pas de radiolyse ;
- « substance active » : l'influence de la radioactivité sur les excipients doit être discutée ;
- « développement de la formulation » : des données de stabilité des particules (taille des colloïdes par exemple) après reconstitution doivent être justifiées ;
- « spécifications des contrôles » : pour les médicaments radiopharmaceutiques, les tests menés avant la libération des lots et les tests réalisés a posteriori doivent être spécifiés. Pour les trousseaux, les tests à réaliser après radiomarquage doivent aussi être spécifiés ;
- « système de fermeture des conditionnements » : la compatibilité entre le produit radiomarké et les articles de conditionnement doit être validée. Si besoin, les problèmes de compatibilité entre le produit et les systèmes de prélèvement (aiguilles) doivent être décrits ;
- « composition du lot » : la taille des lots de médicaments radiopharmaceutiques peuvent varier d'un lot à l'autre. Les tailles minimale et maximale d'un lot commercial doivent être précisées dans le dossier de lot et être justifiées par des tests de validation ;
- « description du procédé de fabrication et des contrôles des opérations » : pour les trousseaux, une description détaillée de la procédure de radiomarquage doit être disponible. Pour les radiopharmaceutiques synthétisés dans des unités automatisées, l'unité et les étapes de production dans ces unités doivent être décrites en détail, en précisant les méthodes de nettoyage et les mesures pour éviter la contamination ;

- « spécifications » : la limite acceptable de la concentration radioactive pour les radiopharmaceutiques à usage diagnostique est de +/- 10%. Pour les radiopharmaceutiques à usage thérapeutique, la limite acceptable est de +/-5%. Pour les radiopharmaceutiques inscrits à la Pharmacopée européenne, la conformité à la monographie doit être démontrée dans tous les cas. Si des impuretés ne sont pas décrites dans la monographie, leurs méthodes de contrôle doivent être décrites ;
- « stabilité » : pour les médicaments radiopharmaceutiques, l'heure de calibration doit être renseignée puisque la durée de validité dépend aussi de la demi-vie des radionucléides. Les données de stabilité présentées doivent être celles de trois lots fabriqués selon le procédé appliqué aux lots qui seront commercialisés, et doivent prendre en compte les données de lots de grande taille.

3.2.3. Langue

Le promoteur peut présenter les trois dossiers constitutifs du dossier de demande de recherche biomédicale en français ou en anglais.

Il faut noter que l'**arrêté du 24 mai 2006**¹¹⁵ précité et l'**arrêté du 24 mai 2006 fixant le contenu, le format et les modalités de présentation du dossier de demande d'avis au comité de protection des personnes sur un projet de recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain**¹¹⁶ prévoyaient que le résumé du protocole soit rédigé en français. Ceci a été modifié par l'**arrêté du 15 septembre 2006 modifiant l'arrêté du 24 mai 2006 fixant le contenu, le format et les modalités de présentation à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé du dossier de demande d'autorisation de recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain**¹¹⁷. Ce résumé peut donc être rédigé indifféremment en français ou en anglais comme la plupart (cf. demande d'importation) des éléments constitutifs du dossier à présenter à l'Afssaps.

Toutefois le résumé du protocole à présenter au CPP doit être impérativement rédigé en français.

¹¹⁵ arrêté du 24 mai 2006 fixant le contenu, le format et les modalités de présentation à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé du dossier de demande d'autorisation de recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain (JORF n°124 du 30/05/2006, p 8042)

¹¹⁶ JORF n°124 du 30/05/2006, p 8049

¹¹⁷ JORF n°226 du 29/09/2006, p 14448

3.2.4. Soumission et évaluation de la recevabilité du dossier

3.2.4.1. Soumission

Le « formulaire de demande d'autorisation d'essai clinique » ⁽¹²⁾ doit être saisi à partir de l'application EudraCT accessible sur le site de l'EMA à l'adresse suivante : <http://eudract.emea.europa.eu/>. La version française du formulaire papier n'est pas recommandée.

L'Afssaps préconise l'envoi du dossier un lundi ou un vendredi afin de lui permettre de mener l'évaluation technique dans un délai plus court que celui qui lui est imparti ⁽¹¹⁾.

3.2.4.2. Évaluation de la recevabilité

A réception d'un dossier de demande d'autorisation de recherche biomédicale, l'Afssaps notifie au promoteur - dans un délai non déterminé - la liste des documents manquants s'il y a lieu. Cette notification se fait par télécopie à l'aide de l'« *accusé de réception et de recevabilité* » du « *courrier de demande d'autorisation d'essai clinique médicament à usage humain* » ⁽¹²⁾.

Un délai est alors fixé par l'Afssaps au promoteur pour compléter le dossier. Au jour de réception des éléments complémentaires demandés (J1), le délai de soixante jours imparti à l'Afssaps pour instruire le dossier débute conformément à l'article 51123-32 du CSP.

Après examen de la recevabilité technico-réglementaire (adéquation des pièces transmises par le promoteur avec la demande de recherche biomédicale), l'Afssaps accuse réception du dossier par télécopie au promoteur au moyen de l'« *accusé de réception et de recevabilité* » ⁽¹²⁾. Cet accusé de réception précise si la demande est recevable ou non.

En cas de recevabilité, l'accusé précise également la date à laquelle, à défaut d'une réponse positive ou négative formalisée par un courrier, la recherche est réputée autorisée. Dans ce cas, l'instruction du dossier se poursuit dans un délai ne pouvant excéder soixante jours à compter de J1.

En cas de non recevabilité du dossier, l'évaluation technique est stoppée et le promoteur est informé des motifs de non-recevabilité et/ou des pièces manquantes à transmettre pour

soumettre à nouveau le dossier. En cas de corrections à apporter, le promoteur dispose d'un délai de quinze jours à compter de la date de réception de l'accusé pour modifier le dossier ; en cas de corrections et de pièces manquantes, ce délai est de soixante jours. Au-delà du délai de soixante jours, l'Afssaps considère que le promoteur a renoncé à sa demande.

Enfin, à la date de réception du dossier corrigé et/ou complété par le promoteur, l'Afssaps fixe un nouveau délai d'évaluation ; cette date est le nouveau J1.

Le promoteur reçoit alors un nouvel accusé de réception notifiant à la fois la date de réception (J1) et le caractère recevable du dossier jugé complet. Sur cet accusé réception figure également la date à laquelle, à défaut d'une réponse formalisée, la recherche biomédicale est réputée autorisée.

3.2.5. Instruction du dossier jugé recevable

Au cours de l'instruction du dossier jugé recevable, l'Afssaps peut, à tout moment, demander au promoteur toute information complémentaire qu'elle estime nécessaire pour se prononcer sur sa demande ou notifier au promoteur ses objections motivées à la mise en œuvre de la recherche. Le promoteur dispose d'un délai défini par l'Afssaps pour lui adresser son projet modifié ou les informations complémentaires demandées. Ce délai ne suspend pas le délai dont dispose l'Afssaps pour se prononcer sur sa demande.

A noter que l'Afssaps n'est autorisée à émettre des objections, en vue d'une modification du contenu du projet de recherche par le promoteur, qu'une seule fois à chaque projet conformément à l'article L1123-8 du CSP.

Lorsque le promoteur estime qu'il n'est pas en mesure de transmettre les éléments requis dans les délais, il a possibilité de retirer sa demande et de la soumettre une nouvelle fois lorsque les éléments demandés seront disponibles ; ce retrait n'implique pas nécessairement le retrait de la demande auprès du CPP. Lors de la resoumission du dossier, le numéro EudraCT initialement attribué doit être complété d'une lettre (A puis B puis C) ⁽¹¹⁾.

3.2.6. Particularité des recherches soumises à un régime d'autorisation expresse

Conformément à l'article R1125-7 du CSP, les recherches soumises à un régime d'autorisation expresse de l'Afssaps concernent celles mettant en œuvre des médicaments dont le principe actif contient des composants d'origine biologique humaine ou animale ou dans la fabrication desquels entrent ces composants, ainsi que les médicaments mentionnés au 1. de l'annexe du **règlement (CE) n°726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments**¹¹⁸. Le champ d'application inclut les anticorps monoclonaux.

Si l'Afssaps a des objections motivées à la mise en œuvre de la recherche, elle doit les notifier au promoteur dans les trente jours à compter de la date de réception du dossier complet conformément à l'article R1125-11 du CSP. Elle fixe alors un délai au promoteur pour lui adresser son projet modifié. Sans réponse du promoteur dans le délai imparti, la demande de recherche biomédicale est réputée rejetée.

3.2.7. Décision de l'Afssaps

Lorsque la recherche biomédicale est implicitement autorisée, le promoteur en informe le CPP à l'aide de l'« accusé de réception et de recevabilité » sur lequel figure la date à laquelle l'autorisation est réputée autorisée (article R1123-32 du CSP)⁽¹²⁾.

Dans le cas d'une autorisation expresse, la décision écrite de l'Afssaps est transmise pour information au CPP⁽¹¹⁾.

¹¹⁸ JOUE n° L136 du 30/04/2004, p. 0001

3.2.8 Délais de mise en place

Le commencement d'une recherche biomédicale doit se faire dans l'année qui suit son autorisation au risque de devenir caduque. En cas de dépassement du délai de un an, l'autorisation devient caduque sauf si le promoteur justifie le dépassement de ce délai avant son expiration (article R11233 du CSP).

Concrètement, la date effective de commencement de la recherche est la date de signature du consentement de la première personne qui se prête à la recherche.

Suite à cette signature, le promoteur doit alors informer l'Afssaps et le CPP du commencement de la recherche biomédicale (article R1123-34 du CSP).

3.2.9 Autorisation implicite liée à l'autorisation de la recherche biomédicale

L'autorisation de recherche biomédicale vaut autorisation d'importation de médicament lorsqu'il y a nécessité, à condition que le promoteur en ait fait la demande lors de la constitution du dossier de demande d'autorisation (article L5124-13 du CSP).

Cette demande se fait en français à partir du formulaire « *attestation en vue d'une importation de médicaments nécessaires à la réalisation d'une recherche biomédicale* » disponible sur le site de l'Afssaps à l'adresse suivante : <http://afssaps.sante.fr/htm/5/essclin/ind-essais-cliniques-med.htm> ⁽¹²⁾.

Cette attestation sera complétée par l'Afssaps puis transmise par télécopie au promoteur. Elle devra être présentée par le responsable de l'importation lors du contrôle par le service des douanes (article R5121-114 du CSP).

3.3. Autorisation à prévoir en plus de l'autorisation de la recherche biomédicale

3.3.1. Autorisation d'importation de médicaments nécessaires à la réalisation de la recherche avant obtention de l'autorisation de recherche biomédicale

Lorsqu'il y a nécessité d'importer les médicaments nécessaires à la recherche avant que celle-ci soit autorisée, l'importateur doit en faire la demande auprès de l'Afssaps (article L5124-13 du CSP, article R5121-108 du CSP).

La demande est déposée auprès de l'« unité autorisation d'importation » de l'Afssaps à partir du formulaire de « demande d'autorisation d'importation de médicaments nécessaires à la réalisation de la recherche » disponible également sur le site de l'Afssaps (article R5121-109 du CSP, article R5121-111 du CSP) ⁽¹²⁾.

Cette demande doit être accompagnée de l'« *accusé de réception et de recevabilité* » ⁽¹²⁾ de la demande d'autorisation de recherche biomédicale précisant que la demande est recevable (article R5121-112 du CSP).

L'accord d'importation est délivré par le directeur de l'Afssaps dans un délai de quarante cinq jours à partir de J1. Si des informations complémentaires sont nécessaires, ce délai est prorogé de quinze jours. A l'issue de ces délais, le silence gardé vaut refus d'autorisation d'importation (article R5121-113 du CSP).

3.3.2. Autres autorisations à prévoir dans le cas des médicaments expérimentaux radiopharmaceutiques

Pour rappel, la mise en place d'une recherche biomédicale portant sur un médicament radiopharmaceutique doit faire l'objet d'une autorisation accordée par l'ASN.

De plus, lorsque la fabrication des médicaments expérimentaux radiopharmaceutiques est assurée par une PUI d'établissement de santé, celle-ci doit être autorisée à réaliser la préparation de médicaments radiopharmaceutiques, la préparation de médicaments rendus

nécessaires par les recherches biomédicales, et éventuellement la réalisation de préparation hospitalière.

3.4. Modification substantielle de la recherche biomédicale

3.4.1. Définition d'une modification substantielle

Selon l'article R1123-35 du CSP, une modification substantielle est une modification survenant après le commencement de la recherche et ayant un impact significatif sur tout aspect de la recherche. Par exemple, les modifications relatives à la qualité et à la sécurité des médicaments expérimentaux sont considérées comme une modification substantielle.

Cette définition ne prend pas en compte le délai dont dispose le promoteur pour commencer la recherche biomédicale après en avoir obtenu l'autorisation. Il apparaît évident que les modifications pouvant avoir lieu entre l'autorisation et le commencement de la recherche répondent également à cette définition.

Lorsque ces modifications sont prises à l'initiative du promoteur, elles doivent faire l'objet d'une demande d'autorisation avant leur mise en œuvre (article L1123-9 du CSP).

Cette demande est adressée uniquement à l'Afssaps lorsqu'elle porte seulement sur la qualité ou le processus de fabrication ⁽¹¹⁾. Le promoteur informera le CPP des modifications apportées à partir du moment où l'autorisation est accordée conformément à **l'arrêté du 19 mai 2006 fixant les modalités de présentation et le contenu de la demande de modification substantielle d'une recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé et du comité de protection des personnes**¹¹⁹.

En dehors de ces modifications dites substantielles, tout autre changement doit être documenté et mis à disposition en cas d'inspection. Elle ne font même pas l'objet d'une information auprès de l'Afssaps⁽¹¹⁾.

¹¹⁹ JORF n° 124 du 30/05/2006, p 8038

3.4.2. Préalable au dépôt d'une modification substantielle d'une recherche biomédicale

Préalablement au dépôt d'un dossier de demande d'autorisation de modification substantielle, le promoteur doit s'acquitter d'une nouvelle taxe recouvrée par l'Afssaps, conformément à **l'arrêté du 19 mai 2006**¹²⁰.

Cette nouvelle taxe est versée quelque soit la nature de la modification substantielle, même si elle porte sur des éléments du dossier sur lesquels se prononce uniquement le comité de protection des personnes.

3.4.3. Constitution du dossier

Le contenu du dossier de demande d'autorisation de modification substantielle est défini par **l'arrêté du 19 mai 2006 fixant les modalités de présentation et le contenu de la demande de modification substantielle d'une recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé et du comité de protection des personnes**¹²¹.

Ce dossier est composé de sept parties, dont :

- le « *formulaire de demande de modification(s) substantielle(s) d'une recherche biomédicale portant sur un médicament* »⁽¹²⁾, daté et signé. Il est disponible en version électronique sur le site de l'Afssaps.
- un courrier de demande de modification substantielle daté et signé, indiquant notamment le numéro de cette modification attribué par le promoteur, les raisons ayant conduit le promoteur à qualifier la modification de substantielle et toute information non mentionnée dans le formulaire cité ci-dessous, et susceptible d'avoir un impact sur la sécurité des personnes se prêtant à la recherche ;
- la version modifiée des documents déposés lors de la demande initiale, mentionnant la date et le numéro de cette nouvelle version ;
- un tableau comparatif mettant en évidence les modifications substantielles apportées aux documents précédemment transmis.

¹²⁰ arrêté du 19 mai 2006 fixant les modalités de présentation et le contenu de la demande de modification substantielle d'une recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé et du comité de protection des personnes (JORF n° 124 du 30/05/2006, p 8038)

¹²¹ JORF n° 124 du 30/05/2006, p 8038

3.4.4. Soumission et évaluation

Les modalités de dépôt à l’Afssaps et les modalités d’évaluation de la recevabilité du dossier sont les mêmes que celles appliquées au dossier de demandes d’autorisation initiale, si ce n’est que le délai imparti à l’Afssaps pour instruire le dossier est de trente cinq jours à compter de la réception de l’ensemble des informations requises concernant la demande (article R1123-37 du CSP).

3.4.5. Instruction du dossier jugé recevable et décision de l’Afssaps

3.4.5.1. Régime d’autorisation implicite

Au cours de l’instruction du dossier jugé recevable, l’Afssaps peut à tout moment demander au promoteur toute information complémentaire nécessaire pour se prononcer sur la demande. Cependant, si l’Afssaps juge que la demande de modification ne peut être acceptée, elle en informe le promoteur dans un délai de quinze jours à compter de la date J1.

L’Afssaps fixe alors un délai permettant au promoteur d’apporter les informations complémentaires ou de présenter ses observations ⁽¹¹⁾. Ce délai ne suspend pas le délai d’instruction de trente cinq jours initialement fixé. Par conséquent, si le promoteur ne produit pas les éléments demandés dans les délais impartis, l’Afssaps considère qu’il a renoncé à sa demande.

Passé le délai de trente cinq jours, le promoteur peut informer le CPP de la mise en œuvre des modifications autorisées (article R1123-37 du CSP).

3.4.5.2. Régime d’autorisation expresse

Lorsque la recherche biomédicale porte sur des médicaments dont le principe actif contient des composants d’origine biologique humaine ou animale ou dans la fabrication desquels entrent ces composants, ainsi que les médicaments mentionnés au 1. de l’annexe du **règlement (CE) n°726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l’autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une**

Agence européenne des médicaments¹²² et si l’Afssaps estime que des informations complémentaires, des consultations ou des études particulières sont nécessaires pour lui permettre de se prononcer sur la demande, elle en informe le promoteur et lui fixe un délai pour fournir les éventuelles informations demandées. Sans réponse du promoteur dans les délais impartis, la demande d'autorisation est réputée rejetée.

Quoiqu’il en soit, le délai d’instruction de la demande de modification substantielle d’une recherche portant sur ces médicaments biologiques n’excèdera pas trente cinq jours à partir de J1 (article R1125-7 du CSP, article R1125-12 du CSP).

A réception de la notification d’autorisation de modification délivrée par l’Afssaps, le promoteur doit informer le CPP de la mise en œuvre des modifications autorisées.

¹²² *JOUE* n° L136 du 30/04/2004, p. 0001

QUATRIEME PARTIE
LIMITES, ALTERNATIVES ET PERSPECTIVES

QUATRIEME PARTIE : LIMITES, ALTERNATIVES ET PERSPECTIVES

1. Vers une rationalisation des compétences et une mise à jour des exigences techniques et administratives

1.1. Uniques autorités compétentes

L'environnement juridique des médicaments radiopharmaceutiques aura été particulièrement mouvementé ces deux dernières années et se poursuit en 2008.

Au cours de cette période, l'Afssaps devient unique autorité compétente en matière d'autorisation de recherches biomédicales et l'ASN devient unique autorité compétente en matière nucléaire afin de renforcer la surveillance des ces deux activités.

Pour ces institutions, il s'agit notamment d'une simplification des procédures administratives, mais pour les centres de recherches cliniques et notamment les centres hospitaliers, il s'agit d'une refonte des exigences réglementaires et techniques auxquelles il y a nécessité de s'adapter.

1.2. Évolutions des conditions de fabrication

1.2.1. Fabrication industrielle de médicaments radiopharmaceutiques

Comme nous l'avons précisé dans la partie relative aux textes opposables, la ligne directrice des BPF relative aux médicaments radiopharmaceutiques apporte peu d'informations techniques sur leurs conditions de fabrication. Ceci est également le cas dans la version européenne.

Cependant, une nouvelle version des EuGMP est en cours d'élaboration et est attendu pour le deuxième semestre 2008 ⁽⁹⁾.

Ce texte précise que pour la fabrication de produits radiopharmaceutiques stériles, les systèmes clos automatisés (dénommées « cellules chaudes ») utilisés pour la synthèse chimique, la purification et la filtration stérilisante en ligne doivent être placés dans un environnement de classe C. Quant aux opérations à mener en condition aseptique, elles devront se faire dans un environnement de classe A.

Il s'agit d'une évolution importante des textes, mais ces critères sont déjà requis par les inspecteurs de l'Afssaps. Ils préconisent notamment un environnement de classe C dans les enceintes de synthèse chimique même si cela n'est pas revendiqué. Les enceintes de préparation du matériel doivent au moins être de classe B pour minimiser les risques de contamination de l'enceinte classe A. Quant au système de conditionnement des flacons dans leurs conditionnements de transport blindés, un système de cascade de classe doit permettre d'éviter les contacts de la classe A avec la classe C.

Même s'il s'agit d'un texte européen, il fera référence dans ce domaine en attendant sa transposition en droit français.

La ligne directrice européennes sur les médicaments stériles est également en cours de révision ⁽¹⁵⁾. Il s'agit d'une mise à jour pour uniformiser les classes d'environnement aux classes ISO de la norme ISO 14644-1. Là encore il s'agit d'une modification importante pour la validation des conditions de fabrication puisque la présence de particules de taille supérieure à 5µm dans la zone de travail n'est plus un critère limitant à la libération d'un lot de fabrication. La présence limitée de particules n'étant pas nécessairement corrélée à la présence de micro-organismes, cette nouvelle exigence ne représente pas une augmentation du risque de contamination microbiologique des préparations stériles ⁽⁸⁾.

Cette révision pourra être prise pour référence à la place des BPF. A noter que cette classification ISO a déjà été prise en compte dans l'élaboration des BPP.

1.2.2. Apport des bonnes pratiques de préparation

1.2.2.1. Médicaments radiopharmaceutiques stériles

Le guide des BPP a été l'un des référentiels les plus attendus en 2007 pour les pharmaciens hospitaliers exerçant une activité de préparation, puisque l'unique texte auquel ils faisaient

référence pour leur activité de préparation était les BPF. Ce texte cadre les différentes possibilités de préparation et oriente le pharmacien dans sa pratique, bien qu'il ne soit pas toujours applicable selon les moyens et le mode de fonctionnement des PUI.

Concernant les lignes directrices sur la préparation de médicaments stériles, les BPP reprennent globalement les exigences précisées dans les BPF, quel que soit les moyens mis en œuvre pour obtenir un médicament stérile.

Pour les préparations réalisées en condition aseptique, nous aurions pu espérer une prise en compte de la diversité des préparations réalisées allant de la préparation de nutrition parentérale (milieu favorable au développement microbiologique) perfusée sur 24 heures à la préparation extemporanée en système clos de médicaments radiopharmaceutiques (risque faible de contamination microbiologique et milieu peu favorable au développement microbiologique).

Il n'en a rien été et finalement toute préparation doit être réalisée dans une classe d'environnement A, associée à un environnement immédiat de classe D pour les radiopharmaceutiques préparés dans une enceinte blindée.

Les industriels se sont préparés à ces nouvelles contraintes de travail en proposant des enceintes blindées à flux d'air vertical associé à une classe particulière A au repos. Reste à savoir si ces enceintes maintiennent la classe A « en activité » alors que le laboratoire chaud de classe D est en dépression par rapport au reste des locaux et en surpression par rapport à cette enceinte blindée.

A noter que la nécessité d'une ventilation en dépression des laboratoires chauds par rapport aux locaux adjacents, exigée par l'**arrêté du 30 octobre 1981**¹²³, pourrait être discutée à l'occasion de l'élaboration des décisions de l'ASN. Cette révision devrait tenir compte de l'évolution des pratiques de médecine nucléaire (abandon du xénon-133 par exemple).

1.2.2.2. Médicaments expérimentaux

Les BPP permettent d'envisager la réalisation d'essais cliniques sur des préparations réalisées au sein de PUI conformément à l'article R5126-9 du CSP. Elles peuvent en effet réaliser des

¹²³ arrêté du 30 octobre 1981 relatif aux conditions d'emploi des radioéléments artificiels utilisés en sources non scellées à des fins médicales (JORF du 29/11/1981, p 10429)

« préparations rendues nécessaires par les recherches biomédicales, y compris les préparations de médicaments expérimentaux ». Dans ce cas, ce qui est autorisé est la préparation stricto sensu du médicament radiopharmaceutique. Parfois, le couplage extemporané des radionucléides aux molécules traceuses peut nécessiter l'usage de réactifs et de résines de purification de qualité pharmaceutique qui ne répondent pas à la définition de « préparations rendues nécessaires par les recherches biomédicales ». Il s'agit en fait d'adjuvants de préparation dont l'utilisation (contrôles, utilisation pour un usage pharmaceutique) suit les règles des excipients, selon les BPP. Le pharmacien doit cependant s'assurer qu'aucune trace ne soit retrouvée dans la préparation radiopharmaceutique devant être administrée au patient. Leur fabrication ne représente donc pas un obstacle à la mise en place d'un essai.

1.3. Entre facilitation à la mise en place de recherche biomédicale et lourdeur administrative

Depuis l'adoption des textes de transposition de la directive 2001/20/CE (annexe 2), l'Afssaps a réalisé un travail d'information important auprès des promoteurs de recherches biomédicales afin de rendre plus lisible la marche à suivre lors du montage des dossiers de recherche biomédicale envisagée sur des médicaments et des produits biologiques. Cette volonté d'information est passée par l'élaboration de documents intitulés « avis aux promoteurs d'essais cliniques de médicaments »^(11, 12) qui doit être complété par un tome constitué de fiches pratiques. Ce dernier tome est attendu pour faciliter le travail des cellules de recherches cliniques parfois démunies face au manque de réactivité de l'UECM de l'Afssaps.

L'Afssaps propose également, depuis février 2008, un dispositif facultatif de dépôt de dossier en amont du dépôt officiel de demande d'autorisation d'essai clinique de certains médicaments⁽¹⁶⁾. Elle vise à informer le promoteur des attentes de l'Afssaps sur certains dossiers, et par voie de conséquence à obtenir l'autorisation de mener une recherche dans des délais inférieurs à ceux fixés réglementairement. Cette disposition est principalement destinée aux essais de première administration à l'homme.

Malgré la volonté de faciliter la constitution des dossiers, il n'en demeure pas moins que ce préalable à la conduite d'une recherche biomédicale reste une lourdeur administrative pour les promoteurs pouvant créer un frein au progrès médical.

Ceci est particulièrement vrai pour le domaine de la médecine nucléaire puisque le développement de nouveaux produits radiopharmaceutiques consiste à mettre en œuvre des radioéléments de courte période nécessitant une production proche du site d'investigation clinique. Dans ce cas, il est parfois plus facile d'envisager la réalisation de préparations magistrales plutôt que d'envisager la mise en place d'un essai clinique.

Dans ce contexte, certaines associations professionnelles proposent d'adapter les exigences réglementaires imposées à la fabrication de médicaments expérimentaux radiopharmaceutiques stériles.

2. alternatives proposées par les associations professionnelles

2.1. Travaux de l'European Association of Nuclear Medicine

L'EANM est une association de professionnels ayant pour finalité le développement des activités de médecine nucléaire. Elle est un interlocuteur privilégié de la Commission européenne lorsqu'il s'agit d'ouvrir les débats sur les médicaments radiopharmaceutiques.

A ce titre, le comité radiopharmacie de l'EANM propose des alternatives aux exigences réglementaires et techniques présentées au cours de ce travail en vue de promouvoir la recherche clinique.

Ces alternatives sont motivées par le fait que les lots de production des produits radiopharmaceutiques sont de faible taille, que ces lots sont préparés à partir de matières premières fabriquées dans des conditions ne répondant pas forcément aux BPF, que leur durée de validité peut être courte (heures) voire très courte (minutes) et que leur production et leur utilisation peuvent parfois se faire sur le même site. Un dernier argument, et non des moindres, est que le marché que peut représenter le développement de nouvelles thérapeutiques n'est pas très engageant pour un industriel ⁽¹⁷⁾.

Pour toutes ces raisons, il paraît raisonnable d'envisager des conditions particulières de mise en place pour les essais cliniques monocentriques réalisés à l'initiative des centres hospitaliers. L'EANM encourage la publication de directives spécifiques afin de prendre en compte cette situation et uniformiser les pratiques disparates au sein des pays de l'Union européenne.

Pour cela, elle a élaborée un guide de bonnes pratiques de préparation des médicaments radiopharmaceutiques (cGRPP)⁽¹⁸⁾. Un autre document est en cours d'élaboration ; il s'agit d'un guide sur les radiopharmaceutiques utilisés dans les essais cliniques de phase I⁽¹⁹⁾.

Ce dernier prend en compte le fait que les matières premières peuvent ne pas être fabriquées selon les BPF et propose une liste de critères auxquels doit répondre le fabricant afin d'évaluer la qualité des produits fournis. Ces dispositions viennent compléter les BPF.

Le cGRPP est un guide plus pragmatique que les BPF ou les BPP, mais concernant l'environnement de travail réservé à la préparation aseptique, les exigences sont celles recommandées dans les BPP et la prochaine annexe 3 des EuGMP⁽⁹⁾.

Cependant, depuis la publication de ces cGRPP, le comité radiopharmaceutique de l'EANM propose de reconsidérer l'environnement adjacent à la zone de préparation en condition aseptique des médicaments radiopharmaceutiques par rapport au risque microbiologique qu'elles représentent. Elle souhaite distinguer les préparations devant être utilisées dans les 24 heures de celles pouvant être utilisées au-delà de 24 heures sans compromettre la qualité microbiologique du médicament administré.

Il s'agit d'une proposition du PIC/S figurant dans l'annexe des médicaments stériles du projet 2006 du « *PIC/S guide to good practices for preparation of medicinal products in pharmacies* »⁽²⁰⁾.

2.2. Travaux du système de coopération en matière d'inspection pharmaceutique

Le PIC/S est une organisation qui vise à élaborer des recommandations destinées aux professionnels (fabricants et inspecteurs) du médicament dans divers pays dont ceux de l'Union européenne.

Parmi celles-ci, figure les bonnes pratiques de préparation à l'hôpital citée précédemment ⁽²⁰⁾. Cette version a été corrigée et validée pour application au 1^{er} avril 2008 ⁽²¹⁾. Cette version définitive ne reprend pas, dans l'annexe sur les produits stériles, le principe de préparations à utiliser dans les 24 heures ou au-delà de 24 heures pour alléger les conditions de travail. Les exigences peuvent cependant être adaptées si une évaluation des risques est effectuée en considérant le temps entre la préparation et l'administration, l'utilisation de système clos et la nature de la préparation.

Cette distinction +/- 24 heures pourrait par contre être reprise par le PIC/S dans une annexe dédiée aux préparations radiopharmaceutiques. Des discussions porteraient non pas sur une distinction +/- 24 heures, mais +/- 8 heures. Son élaboration devrait suivre la publication de l'annexe 3 des EuGMP ⁽⁹⁾.

Quoiqu'il en soit, pour l'environnement du plan de travail réservé au procédé aseptique, la classe recommandée reste invariablement une classe A, que ce soit dans les textes opposables ou les recommandations professionnelles.

3. Echanges entre les autorités et les professionnels

Sur la question des exigences techniques nécessaires à la maîtrise des risques microbiologiques, l'élaboration des textes se fait par consultation des associations professionnelles. Ceci permet, pour les deux parties, de faire évoluer la réglementation en fonction des besoins d'adaptation aux nouvelles techniques. Ceci permet également, et surtout, d'appréhender les difficultés de mise en place de nouvelles mesures.

Ainsi, à l'occasion de l'élaboration du texte des BPP, le Syndicat national des radiopharmaciens a été consulté.

Les associations de professionnels travaillent également en collaboration avec la Direction européenne de la qualité du médicament (DEQM) pour promouvoir l'élaboration de nouvelles monographies, dont les monographies de préparations extemporanées, cas fréquents pour les

nouvelles préparations radiopharmaceutiques produites dans un cadre non académique faute d'essais cliniques. Un symposium a eu lieu en juin 2007 à ce sujet.

Enfin, la particularité des médicaments radiopharmaceutiques soumis à la fois aux mesures de radioprotection et aux règles relatives à la qualité pharmaceutiques, fait l'objet de discussions conjointes entre les autorités. D'ailleurs l'élaboration des BPP en a été l'occasion pour l'Afssaps et l'ASN.

CONCLUSION

CONCLUSION

En raison de l'actualité juridique des médicaments expérimentaux radiopharmaceutiques de ces deux dernières années et compte tenu des divers institutions pouvant intervenir dans la mise en œuvre de recherches biomédicales appliquées à cette classe de médicament, il est apparu nécessaire d'établir un état des lieux juridique.

Ce travail met en évidence la complexité de l'organisation réglementaire et apporte une meilleure visibilité sur les liens entre les institutions et sur leurs prérogatives en matière décisionnelle relative à la recherche biomédicale.

Il permet également de répondre à certaines problématiques pouvant se poser lorsqu'un projet de recherche biomédicale est envisagé en médecine nucléaire par un promoteur institutionnel.

La poursuite des efforts menés par les radiopharmaciens et les médecins nucléaires dans les activités de recherche biomédicale sur le médicament radiopharmaceutique est essentielle pour pouvoir proposer aux patients de nouvelles alternatives diagnostiques et thérapeutiques.

LISTE DES TABLEAUX

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Classification de la biocontamination de l'air et des surfaces suivant les BPP et les BPP
Tableau 2	Limites recommandées de contamination microbiologique des surfaces suivant les BPF et les BPP
Tableau 3	Choix de la zone d'atmosphère contrôlée et de l'équipement pour une stérilisation terminale sans risque inhabituel de contamination microbiologique (BPF et BPP)
Tableau 4	Choix de la zone d'atmosphère contrôlée et de l'équipement pour une stérilisation terminale avec risque inhabituel de contamination microbiologique associé ou non à un risque de contamination particulière (BPF et BPP)
Tableau 5	Choix de la zone d'atmosphère contrôlée selon les opérations réalisées au cours du procédé aseptique (BPF)
Tableau 6	Choix de la zone d'atmosphère contrôlée pour les préparations aseptiques menées en système clos avec risque faible de contamination microbiologique (BPF)
Tableau 7	Choix de la zone d'atmosphère contrôlée pour les préparations aseptiques menées en système ouvert avec risque élevé de contamination microbiologique (BPP)
Tableau 8	Manipulations de substances dangereuses et niveau de risque associé (BPP)
Tableau 9	Choix de la zone d'atmosphère contrôlée pour les préparations aseptiques de substances dangereuses (BPP)
Tableau 10	Choix de la zone d'atmosphère contrôlée pour les préparations aseptiques de médicaments radiopharmaceutiques (BPP)
Tableau 11	Quantités minimales de produit à examiner nécessaires à la réalisation de l'essai de stérilité décrit à la Pharmacopée européenne (addendum 6.0.)
Tableau 12	Nombre minimal d'unités à examiner dans le cadre de l'essai de stérilité décrit à la Pharmacopée européenne (addendum 6.0.)
Tableau 13	Dose seuil d'endotoxines ayant un effet pyrogène, par kilogramme de masse corporelle et par heure, dans le cadre de l'essai des endotoxines bactériennes décrit à la Pharmacopée européenne (addendum 6.0.)

ANNEXES

ANNEXE 1 :
**Recommandations publiées par l'EMA concernant la demande d'autorisation de recherche biomédicale ou
concernant spécifiquement les médicaments expérimentaux**

(liste des documents disponibles sur le site de l'Afssaps : <http://agmed.sante.gouv.fr/htm/5/essclin/ind-essais-cliniques-med.htm>)

titre original	correspondance sur le site de l'Afssaps	version	adresse internet
note for guidance on good clinical trial (CPMP/ICH/135/95)	recommandations de bonnes pratiques cliniques	juillet 2002	http://emea.europa.eu/pdfs/human/ich/013595en.pdf
detailed guidance on the European clinical trials database (EUDRACT Database)	données à introduire dans la base de données européenne des essais cliniques et les méthodes à utiliser pour les échanges par voie électronique de ces données	avril 2004	http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-10/13_cp_and_guidance_eudract_april_04.pdf
detailed guidance for the request for authorisation of a clinical trial on a medicinal product for human use to the competent authorities, notification of substantial amendments and declaration of the end of the trial ¹²⁴	présentation et contenu de la demande d'autorisation d'essai clinique à l'autorité compétente ainsi que les documents à fournir à l'appui de cette demande, la présentation et le contenu de la demande d'autorisation relative aux modifications substantielles et la déclaration de fin de l'essai clinique	octobre 2005	http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-10/11_ca_14-2005.pdf
guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials	recommandations sur le contenu de la partie qualité pharmaceutique du dossier relatif au médicament expérimental	31 mars 2006	http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-10/18540104en.pdf
guidance on investigational medicinal products (IMPs) and other medicinal products used in clinical trials	définition du médicament expérimental	juin 2007	http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-10/guidance-on-imp_nimp_04-2007.pdf
guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-man clinical trials with investigational medicinal products	essais cliniques de première administration à l'homme	19 juillet 2007	http://agmed.sante.gouv.fr/htm/5/essclin/reco-essais-clinique-premier-administration-homme.pdf

¹²⁴ Texte traduit en français sous le titre « formulaire de demande d'autorisation d'essai clinique auprès de l'Afssaps /d'avis auprès d'un comité de protection des personnes » (cf annexe 6).

ANNEXE 2
Liste des textes de transposition en droit français de la directive 2001/20/CE du 4 avril 2001*

(liste des documents disponibles sur le site de Légifrance : <http://www.legifrance.gouv.fr/WAspad/RechercheSimpleTexte.jsp>)

texte	publication au journal officiel de la République française
loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique et rectificatifs	JORF n° 185 du 11 août 2004 page 14277 JORF n° 186 du 12 août 2004 page 14399 JORF n° 276 du 27 novembre 2004 page 20151
décret n°2006-477 du 26 avril 2006 modifiant le chapitre Ier du titre II du livre Ier de la première partie du code de la santé publique relatif aux recherches biomédicales (dispositions réglementaires)	JORF n° 99 du 27 avril 2006 page 6332
arrêté du 27 avril 2006 fixant la liste des informations transmises par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé à l'organisme gestionnaire de la base de données européenne des essais cliniques de médicaments à usage humain	JORF n° 101 du 29 avril 2006 page 6487
arrêté du 19 mai 2006 relatif au contenu et aux modalités de présentation d'une brochure pour l'investigateur d'une recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain	JORF n° 124 du 30 mai 2006 page 8037
arrêté du 19 mai 2006 fixant les modalités de présentation et le contenu de la demande de modification substantielle d'une recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé et du comité de protection des personnes	JORF n° 124 du 30 mai 2006 page 8038
arrêté du 4 septembre 2006 modifiant l'arrêté du 19 mai 2006 fixant les modalités de présentation et le contenu de la demande de modification substantielle d'une recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé et du comité de protection des personnes	JORF n° 219 du 21 septembre 2006 page 13901
arrêté du 19 mai 2006 relatif au contenu et aux modalités de présentation des informations relatives à la fin de recherche, au rapport final et au résumé du rapport final d'une recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain	JORF n° 124 du 30 mai 2006 page 8039
arrêté du 19 mai 2006 fixant les modalités de déclaration, la forme et le contenu du rapport de sécurité d'une recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain	JORF n° 124 du 30 mai 2006 page 8040

* directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain (JOCE n°L121 du 01/05/2001, p 34)

ANNEXE 2 (suite)
Liste des textes de transposition en droit français de la directive 2001/20/CE du 4 avril 2001*

texte	publication au journal officiel de la République française
arrêté du 24 mai 2006 fixant le contenu, le format et les modalités de présentation à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé du dossier de demande d'autorisation de recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain	JORF n° 124 du 30 mai 2006 page 8042
arrêté ministériel du 15 septembre 2006 modifiant l'arrêté du 24 mai 2006 fixant le contenu, le format et les modalités de présentation à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé du dossier de demande d'autorisation de recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain	JORF n° 226 du 29 septembre 2006 page 14448
arrêté du 24 mai 2006 fixant la forme, le contenu et les modalités des déclarations d'effets indésirables et des faits nouveaux dans le cadre de recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain	JORF n° 124 du 30 mai 2006 page 8047
arrêté du 24 mai 2006 fixant le contenu, le format et les modalités de présentation du dossier de demande d'avis au comité de protection des personnes sur un projet de recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain	JRFO n° 124 du 30 mai 2006 page 8049
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)	JORF n° 124 du 30 mai 2006 page 8050

* directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain (JOCE n°L121 du 01/05/2001, p 34)

ANNEXE 3
Liste des textes de transposition en droit français de la directive 2003/94/CE du 8 octobre 2003*

(liste des documents disponibles sur le site de Légifrance : <http://www.legifrance.gouv.fr/WAspad/RechercheSimpleTexte.jsp>)

texte	publication au journal officiel de la République française
décret n°2006-477 du 26 avril 2006 modifiant le chapitre Ier du titre II du livre Ier de la première partie d u code de la santé publique relatif aux recherches biomédicales (dispositions réglementaires)	JORF n° 99 du 27 avril 2006 page 6332
arrêté du 24 mai 2006 fixant le contenu de l'étiquetage des médicaments expérimentaux	JORF n° 124 du 30 mai 2006 page 8041
décision du 26 mai 2006 modifiant l'arrêté du 10 mai 1995 modifié relatif aux bonnes pratiques de fabrication	JORF n° 124 du 30 mai 2006 page 8052

* 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 (JOCE n°L262 du 14/10/2003, p22)

ANNEXE 4
Liste des textes de transposition en droit français de la directive 2005/28/CE du 8 avril 2005 *

(liste des documents disponibles sur le site de Légifrance : <http://www.legifrance.gouv.fr/WAspad/RechercheSimpleTexte.jsp>)

texte	publication au journal officiel de la République française
arrêté du 19 mai 2006 relatif au contenu et aux modalités de présentation d'une brochure pour l'investigateur d'une recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain	JORF n° 124 du 30 mai 2006 page 8037
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	JORF n° 124 du 30 mai 2006 page 8050
arrêté du 8 novembre 2006 fixant la durée de conservation par le promoteur et l'investigateur des documents et données relatifs à une recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain	JORF n° 270 du 22 novembre 2006 page 17505
décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain	JORF n° 277 du 30 novembre 2006 page 18033

*** directive 2005/28/CE de la Commission du 8 avril 2005 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, ainsi que les exigences pour l'octroi de l'autorisation de fabriquer ou d'importer ces médicaments (JOCE n°L91 du 09/04/2005, p13)**

ANNEXE 5

Liste des monographies relatives aux préparations radiopharmaceutiques inscrites à la Pharmacopée européenne (Ph. Eur. 6^e Ed. addendum 6.0., 2008)

monographie générale « préparations radiopharmaceutiques » (01/2008 : 0125)
texte général « 5.7. tableau des caractéristiques des radionucléides mentionnés dans la Pharmacopée européenne » (01/2008 : 50700)

monographies particulières « préparations radiopharmaceutiques » :

solution injectable d'albumine humaine iodée (¹²⁵I), (01/2008 : 1922)
solution injectable d'ammoniaque (¹³N), 01/2008 : 1492
monoxyde de carbone (¹⁵O), 01/2008 : 1607
solution injectable d'édétate de chrome (⁵¹Cr), 01/2008 : 0266
capsules de cyanocobalamine ⁵⁷Co, 01/2008 : 0710
solution de cyanocobalamine ⁵⁷Co, 01/2008 : 0269
capsules de cyanocobalamine ⁵⁸Co, 01/2008 : 1505
solution de cyanocobalamine ⁵⁸Co, 01/2008 : 0270
eau injectable ¹⁵O, 01/2008 : 182
solution injectable d'eau tritiée ³H, 1/2008 : 0112
solution injectable de fludésoxyglucose (¹⁸F), 01/2008 : 1325
solution injectable de N-[¹¹C]méthyl-flumazénil, 01/2008 : 1917
solution injectable de fluorodopa préparée par substitution électrophile (¹⁸F), 01/2008 : 1918
solution injectable de citrate de gallium (⁶⁷Ga), 01/2005 : 0555
solution de chlorure d'indium (¹¹¹In), 01/2005 : 1227
solution injectable de pentétate d'indium (¹¹¹In), 01/2008 : 0670 corrigé 6.0
solution injectable d'iobenguane (¹²³I), 01/2005 : 113 corrigé 5.7
solution injectable d'iobenguane à usage diagnostique (¹³¹I), 01/2005 : 1111 corrigé 5.7
solution injectable d'iobenguane à usage thérapeutique (¹³¹I), 01/2005 : 1112 corrigé 5.7
sulfate d'iobenguane pour préparations radiopharmaceutiques, 07/2007 : 2351
gaz krypton pour inhalation (^{81m}Kr), 01/2005 : 1533
solution injectable de norcholestérol iodé (¹³¹I), 01/2005 : 0939
solution d'oxine indienne (¹¹¹In), 01/2005 : 1109
oxygène (¹⁵O), 01/2005 : 1620
solution injectable de raclopride ([¹¹C]méthoxy), 01/2005 : 1924
solution injectable d'acétate de sodium (I-¹¹C), 01/2005 : 1920
solution stérile de chromate de sodium (⁵¹Cr), 01/2005 : 0279
solution injectable de fluorure de sodium (¹⁸F), 01/2005 : 2100
solution injectable d'iodohippurate de sodium (¹²³I), 01/2008 : 0564
solution injectable d'iodohippurate de sodium (¹³¹I), 01/2008 : 0282
solution d'iode de sodium pour radiomarquage (¹²³I), 01/2008 : 2314
solution injectable d'iode de sodium (¹²³I), 01/2008 : 0563
solution d'iode de sodium pour radiomarquage (¹³¹I), 01/2008 : 2121
solution d'iode de sodium (¹³¹I), 01/2008 : 0281
capsules d'iode de sodium à usage diagnostique (¹³¹I), 01/2008 : 0938
capsules d'iode de sodium à usage thérapeutique (¹³¹I), 07/2005 : 2116

ANNEXE 5 (suite)
Liste des monographies relatives aux préparations radiopharmaceutiques inscrites à la Pharmacopée européenne (Ph. Eur. 6è Ed. addendum 6.0., 2008)

monographies particulières « préparations radiopharmaceutiques » :

solution de molybdate de sodium obtenu par fission (^{99}Mo), 01/2008 : 1923
solution injectable de pertechnétate de sodium obtenu par fission (^{99m}Tc), 01/2008 : 0283
solution injectable de pertechnétate de sodium obtenu par fission (^{99m}Tc), 01/2008 : 0124
solution injectable de phosphate de sodium (^{32}P), 01/2008 : 0284
solution injectable de chlorure de strontium (^{89}Sr), 01/2008 : 1475 corrigé 6.0
solution injectable d'albumine humaine-technétium (^{99m}Tc), 01/2005 : 0640
solution injectable de bicisate-technétium (^{99m}Tc), 07/2006 : 2123
solution injectable d'examétazime-technétium (^{99m}Tc), 01/2005 : 1925
solution injectable de gluconate-technétium (^{99m}Tc) :
suspension injectable de macrosalb-technétium (^{99m}Tc) : 01/2008 : 0296 corrigé 6.0
solution injectable de mertiatide-technétium (^{99m}Tc), 01/2005 : 1372
suspension injectable de microsphères-technétium (^{99m}Tc), 01/2005 : 0570
solution injectable de médronate-technétium (^{99m}Tc), 01/2005 : 0641
solution injectable de pentétate-technétium (^{99m}Tc), 01/2005 : 0642
solution injectable de pyrophosphate d'étain et de technétium (^{99m}Tc), 01/2005 : 0129
solution injectable de sestamibi-technétium (^{99m}Tc), 01/2005 : 1926
solution injectable de soufre colloïdal et de technétium (^{99m}Tc), 01/2005 : 0131
solution injectable de succimère-technétium ^{99m}Tc , 01/2005 : 0643
solution injectable de sulfure de rhénium colloïdal et de technétium (^{99m}Tc), 01/2005 : 0126
solution injectable d'étain colloïdal et de technétium (^{99m}Tc), 01/2005, 0689
solution injectable d'étifénine-technétium (^{99m}Tc), 01/2005 : 0585
solution injectable de chlorure de thallium (^{201}Tl), 01/2005 : 0571
solution injectable de xénon (^{133}Xe), 01/2005 : 0133
solution injectable de L-méthionine (^{11}C méthyl), 01/2005 : 1617 corrigé

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

Textes officiels

Droit communautaire

Directives

Directives fixant les normes de base relatives à la protection sanitaire de la population et des travailleurs contre les dangers résultant des radiations ionisantes (JOCE n°L011 du 20/02/1959, p 0221)

Directive 65/65/CEE du 26 janvier 1965 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques (JOCE n°022 du 09/02/1965, p 0369)

Directive 96/29/Euratom du Conseil du 13 mai 1996 fixant les normes de base relatives à la protection sanitaire de la population et des travailleurs contre les dangers résultant des rayonnements ionisants (JOCE n°L159 du 29/06/1996, p 0001 – rectificatif au JOCE n°L314 du 14/12/1996)

Directive 97/43/Euratom du Conseil du 30 juin 1997 relative à la protection sanitaire des personnes contre les dangers des rayonnements ionisants lors d'expositions à des fins médicales, remplaçant la directive 84/466/Euratom (JOCE n°L180 du 09/07/1997, p 22)

Directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain (JOCE n°L121 du 01/05/2001, p 34)

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 (JOCE n°L262 du 14/10/2003, p22)

Directive 2005/28/CE de la Commission du 8 avril 2005 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, ainsi que les exigences pour l'octroi de l'autorisation de fabriquer ou d'importer ces médicaments (JOCE n°L91 du 09/04/2005, p13)

Règlements

Règlement (CEE) n°2309/93 du Conseil du 22 juillet 1993 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et à usage vétérinaire et instituant une agence européenne pour l'évaluation des médicaments (JOCE n°L214 du 24/08/1993, p 0001)

Règlement (CE) n°726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments (JOUE n° L136 du 30/04/2004, p. 0001)

Note

Note explicative concernant la réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments à usage humain et vétérinaire (EMEA/410/01 Rév. 2 — octobre 2003) adoptée par le Comité des spécialités pharmaceutiques (CSP) et le Comité des médicaments vétérinaires (CMV) (JOUE n°C24 du 28/01/04, p 6)

Bonnes pratiques

European Good Manufacturing Practice, Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Volume 4, EUDRALEX. Commission européenne
Disponible sur <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/homev4.htm> [consulté le 24/02/2008]

Dispositions nationales françaises

Lois

Loi n°88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales (JORF du 22/12/1988, p16032)

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 (JORF n°151 du 02/07/1998, p 10056)

Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique (JORF n° 185 du 11/08/2004, p 14277)

Loi n°2006-686 du 13 juin 2006 relative à la transparence et à la sécurité en matière nucléaire (JORF n°136 du 14/06/2006, p 8946)

Ordonnances

Ordonnance n°96-346 du 24 avril 1996 portant réforme de l'hospitalisation publique et privée (JORF n°98 du 25/04/1996, p 6324)

Ordonnance n°2001-270 du 28 mars 2001 relative à la transposition de directives communautaires dans le domaine de la protection contre les rayonnements ionisants (JORF n°77 du 31/03/2001, p 5057)

Ordonnance n° 2007-613 du 26 avril 2007 portant diverses dispositions d'adaptation au droit communautaire dans le domaine du médicament (JORF n°99 du 27/04/2007, p 7515)

Décrets

Décret no 94-604 du 19 juillet 1994 portant création de l'Office de protection contre les rayonnements ionisants (JORF n°167 du 21/07/1994, p10512)

Décret no 2001-1154 du 5 décembre 2001 relatif à l'obligation de maintenance et au contrôle de qualité des dispositifs médicaux prévus à l'article L. 5212-1 du code de la santé publique (troisième partie : Décrets) (JORF n°284 du 07/12/2001, p 19481)

Décret n° 2002-254 du 22 février 2002 relatif à l'Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire (JORF n°48 du 26/02/2002, p 3585)

Décret n°2002-460 du 4 avril 2002 relatif à la protection générale des personnes contre les dangers des rayonnements ionisants (JORF n°81 du 06/04/2002, p 6093)

Décret n°2003-296 du 31 mars 2003 relatif à la protection des travailleurs contre les dangers des rayonnements ionisants (JORF n°78 du 02/04/2003, p 5779)

Décret n°2006-477 du 26 avril 2006 modifiant le chapitre Ier du titre II du livre Ier de la première partie du code de la santé publique relatif aux recherches biomédicales (dispositions réglementaires)(JORF n°99 du 27/04/ 2006, p 6332)

Décret du 8 novembre 2006 portant nomination du président et des membres de l'Autorité de sûreté nucléaire (JORF n°260 du 09/11/2006, p 16824)

Décret du 19 février 2007 portant nomination du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé - M. Marimbert (Jean) (JORF n°43 du 20/02/2007, p 3002)

Décret n°2007-1428 du 3 octobre 2007 relatif aux pharmacies à usage intérieur et modifiant le code de la santé publique (dispositions réglementaires) (JORF n°231 du 05/10/2007, p 16346)

Décret n° 2007-1570 du 5 novembre 2007 relatif à la protection des travailleurs contre les dangers des rayonnements ionisants et modifiant le code du travail (dispositions réglementaires) (JORF n°258 du 07/11/2007, p 18229)

Décret n°2007-1582 du 7 novembre 2007 relatif à la protection des personnes contre les dangers des rayonnements ionisants et portant modification du code de la santé publique (JORF n°260 du 09/11/2007, p 18419)

Arrêtés

Arrêté du 26 mars 1974 compétence des personnes pouvant être autorisées à utiliser des radioéléments artificiels en sources non scellées à des fins médicales (JORF du 20/04/1974, p 4283)

Arrêté du 25 juin 1980 approbation des dispositions générales du règlement de sécurité contre les risques d'incendie et de panique dans les établissements recevant du public (JO du 14/08/1980, p 7363)

Arrêté modifié du 30 octobre 1981 relatif aux conditions d'emploi des radioéléments artificiels utilisés en sources non scellées à des fins médicales (JORF du 29/11/1981, p 10429)

Arrêté du 15 octobre 1992 modifiant l'arrêté du 26 mars 1974 relatif à la compétence des personnes pouvant être autorisées à utiliser des radioéléments en sources non scellées à des fins médicales (JORF n°258 du 05/11/1992, p 15311)

Arrêté du 18 mai 2000 relatif aux conditions d'ouverture et de modification des établissements pharmaceutiques mentionnés à l'article R5106 du code de la santé publique, à l'exception des établissements relevant du ministre chargé des armées (JORF du 26/05/2000, p 7921)

Arrêté du 22 juin 2001 relatif aux bonnes pratiques de pharmacie hospitalière (JORF n°152 du 03/07/2001, p 10612)

Arrêté du 3 mars 2003 fixant les listes des dispositifs médicaux soumis à l'obligation de maintenance et au contrôle de qualité mentionnés aux articles L. 5212-1 et D. 665-5-3 du code de la santé publique (JORF n°66 du 19/03/2003, p 4848)

Arrêté du 1^{er} décembre 2003 relatif aux qualifications et à la formation des pharmaciens utilisant des médicaments radiopharmaceutiques dans les établissements de santé et les syndicats interhospitaliers (JORF n°25 du 30/01/2004, p 2185)

Arrêté du 15 mai 2006 relatif aux conditions de délimitation et de signalisation des zones surveillées et contrôlées et des zones spécialement réglementées ou interdites compte tenu de l'exposition aux rayonnements ionisants, ainsi qu'aux règles d'hygiène, de sécurité et d'entretien qui y sont imposées (JORF n°137 du 15/06/2006, p 9001)

Arrêté du 19 mai 2006 relatif au contenu et aux modalités de présentation d'une brochure pour l'investigateur d'une recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain (JORF n° 124 du 30/05/2006, p 8037)

Arrêté du 19 mai 2006 fixant les modalités de présentation et le contenu de la demande de modification substantielle d'une recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé et du comité de protection des personnes (JORF n° 124 du 30/05/2006, p 8038)

Arrêté du 24 mai 2006 fixant le contenu de l'étiquetage des médicaments expérimentaux (JORF n° 124 du 30/05/2006 p 8041)

Arrêté du 24 mai 2006 fixant le contenu, le format et les modalités de présentation à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé du dossier de demande d'autorisation de recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain (JORF n°124 du 30/05/2006, p 8042)

Arrêté du 24 mai 2006 fixant le contenu, le format et les modalités de présentation du dossier de demande d'avis au comité de protection des personnes sur un projet de recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain (JORF n°124 du 30/05/2006, p 8049)

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 (JORF n° 124 du 30/05/2006 p 8050)

Arrêté du 15 septembre 2006 modifiant l'arrêté du 24 mai 2006 fixant le contenu, le format et les modalités de présentation à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé du dossier de demande d'autorisation de recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain (JORF n°226 du 29/09/2006, p 14448)

Arrêté du 26 octobre 2005 définissant les modalités de contrôle de radioprotection en application des articles R231-84 du code du travail et R1333-44 du code de la santé publique (JORF n°276 du 27/11/2005, p 18406)

Arrêté du 8 novembre 2006 fixant la durée de conservation par le promoteur et l'investigateur des documents et données relatifs à une recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain (JORF n° 270 du 22/11/2006, p 17505)

Arrêté du 21 août 2007 portant additif n°77 à la Pharmacopée (JORF n°201 du 31/08/2007, p 14435)

Arrêté du 18 décembre 2007 portant additif n°78 à la Pharmacopée (JORF n°0302 du 29/12/2007, p 21792)

Décisions

Décision du 26 mai 2006 modifiant l'arrêté du 10 mai 1995 modifié relatif aux bonnes pratiques de fabrication (JORF n° 124 du 30/05/2006, p 8052)

Décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain (JORF n° 277 du 30/11/2006, p 18033)

Décision du 11 décembre 2006 relative aux bonnes pratiques de fabrication (JORF n°300 du 28/12/2006, p 19767)

Décision du 6 juillet 2007 relative aux bonnes pratiques de fabrication des substances actives (JORF n°176 du 01/08/2007, p 12937)

Décision du 5 novembre 2007 relative aux bonnes pratiques de préparation (JORF n°270 du 21/11/2007 page 19029)

Circulaires

Circulaire DGS/SD 7 D/DHOS/E 4 n°2001-323 du 9 juillet 2001 relative à la gestion des effluents et des déchets d'activités de soins contaminés par des radionucléides (BO n°2001-32 de 08/2001)

Pharmacopées

Pharmacopée française, 10^e édition 2007 – mise à jour 2007 : Agence du médicament, Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

Pharmacopée européenne, 6^e édition 2008 – addendum 6.0. Direction européenne de la qualité du médicament, Conseil de l'Europe

Bonnes pratiques

Bonnes pratiques de pharmacie hospitalière. Ministère de l'emploi et de la solidarité, Ministère délégué à la santé. 1^{ère} édition, 2001. BOS 2 bis

Bonnes pratiques de fabrication. Ministère de l'emploi, de la cohésion sociale et du logement, Ministère de la santé et des solidarités. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé – Direction des Journaux Officiels. BO n°2007/1bis, fascicule spécial.

Bonnes pratiques de fabrication – exigences fondamentales pour les substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments. Ministère de la santé, de la jeunesse et des sports. BO n°07/08 du 15/09/2007

Bonnes pratiques de préparation. Ministère de la santé, de la jeunesse et des sports. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé – Direction des Journaux Officiels. BO n°2007/7bis, fascicule spécial

Références bibliographiques

- (1) Guilloteau D., Valat D., Verbruggen A. Le médicament radiopharmaceutique : les alternatives à l'AMM. *Médecine nucléaire – Imagerie fonctionnelle et métabolique* 2005 ; 29 (4) : 162-164
- (2) Flury-Herard A. UNSCEAR : les connaissances scientifiques de base. *Contrôle* novembre 2005 ; 167 : 51-55
- (3) Bourguignon M., Mercier J-P. Vers une harmonisation internationale en radioprotection : le point de vue de l'ASN. *Contrôle* novembre 2005 ; 167 : 39-44
- (4) « *Demande d'autorisation de détention et d'utilisation de radionucléides en médecine nucléaire et en recherche biomédicale* » MED/MN/04.
Disponible sur <http://www.asn.fr/sections/accesrapides/formulaires/formulaires-declaration-d-autorisation-d> [consulté le 24/02/08]
- (5) projet Bonnes pratiques de fabrication. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Version du 22 novembre 2007. Parue en enquête publique.
Disponible sur http://afssaps.sante.fr/hm/3/enq_public/enquete_publice_bpf.htm [consulté le 24/02/08]
- (6) STOLTZ M. Quelques notions de base sur les rejets radioactifs. *Contrôle* novembre 2007 : 177 : 11-16.
- (7) « *contrôle qualité des installations de médecine nucléaire* ». Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Compte-rendu de la réunion du 2 juillet 2007. Disponible sur http://afssaps.sante.fr/hm/10/dm/cqdm/gt_med_nucleair.htm [consulté le 24/02/08]
- (8) Toven-Pecault I. Salles propres et zones à environnement contrôlé – conception, réalisation et exploitation. 1^è éd. La Plaine Saint-Denis : AFNOR, 2006, 167 p.
- (9) European Good Manufacturing Practice – volume 4 – annex 3 “Manufacture of Radiopharmaceuticals” – 7 octobre 2007. (document non publié)
- (10) Detailed guidance for the request for authorisation of a clinical trial on a medicinal product for human use to the competent authorities, notification of substantial amendments and declaration of the end of the trial. Commission européenne. Version d'octobre 2005.
Disponible sur http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-10/11_ca_14-2005.pdf [accès le 24/02/2008]
- (11) Avis aux promoteurs d'essais cliniques de médicaments : mise en place et conduite en France d'essais cliniques portant sur des médicaments à usage humain – tome 1, textes. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Version du 28 novembre 2006

Disponible sur <http://agmed.sante.gouv.fr/htm/5/essclin/ind-essais-cliniques-med.htm>
[consulté le 24/02/2008]

(12) Avis aux promoteurs d'essais cliniques de médicaments : mise en place et conduite en France d'essais cliniques portant sur des médicaments à usage humain – tome 2, formulaires et modèles. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Version du 17 décembre 2007

Disponible sur <http://agmed.sante.gouv.fr/htm/5/essclin/ind-essais-cliniques-med.htm>
[consulté le 24/02/2008]

(13) Committee for medicinal products for human use (CHMP). Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials. CHMP/QWP/185401/2004. European Medicines Agency. Version du 31 mars 2006

Disponible sur <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-10/18540104en.pdf>

(14) Committee for human medicinal products (CHMP). Draft guideline on radiopharmaceuticals, EMEA/CHMP/QWP/306970/2007. European Medicines Agency. Version du 5 octobre 2007

Disponible sur <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/qwp/30697007en.pdf> [accès le 06/03/08]

(15) European Good Manufacturing Practice – volume 4 – annex 1 “Manufacture of Sterile Medicinal Products” – Revision version. Commission européenne. Version du 14 février 2008.

Disponible sur http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/pharmacos/gmp_doc.htm
[consulté le 02/03/08]

(16) Procédure de pré-soumission à l'Afssaps de certains essais cliniques. Département de l'Evaluation des Médicaments à statut particulier et des Essais Cliniques. Agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé. 11 février 2008

Disponible sur <http://agmed.sante.gouv.fr/htm/5/essclin/ind-essais-cliniques-med.htm>
[consulté le 02/03/08]

(17) EANM Position Paper: The future of pharmaceuticals for human use in the EU – The specific case of radiopharmaceuticals. 2 octobre 2007.

Disponible sur http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/pharmacommunication/contributions/healthcare_professionals/eanm_master_eu_public_consultation_rphinhuman_02_10_2007.pdf
[consulté le 02/03/08]

(18) Guidelines on current good radiopharmacy practice (cGRPP) in the preparation of radiopharmaceuticals. European Association of Nuclear Medicine - Radiopharmacy Committee. Version du 2 mars 2007.

Disponible sur http://www.eanm.org/scientific_info/guidelines/gl_radioph_cgrpp.pdf
[consulté le 02/03/08]

(19) Verbruggen A., Deverre J-B., Guilloteau D., et al. Guideline for radiopharmaceuticals in early phase clinical, 2007. (document non publié)

(20) PIC/S Guide to good practices for the preparation of medicinal products in pharmacies – PE 010-1 (draft 2). Pharmaceutical inspection co-operation scheme. Version du 23 août 2006.

(21) PIC/S Guide to good practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments – PE 010-1. Pharmaceutical inspection co-operation scheme. Version du 1er avril 2008.

Disponible

sur

<http://www.picscheme.org/publis/guides/PE%20010%201%20GPP%20Guide.pdf> [consulté le 02/03/08]

TABLE DES MATIERES

TABLE DES ABREVIATIONS.....	4
GLOSSAIRE.....	7
INTRODUCTION.....	16
PREMIERE PARTIE : CONTEXTE JURIDIQUE RELATIF A LA FABRICATION DE MEDICAMENTS EXPERIMENTAUX RADIOPHARMACEUTIQUES.....	19
1. ENVIRONNEMENT INSTITUTIONNEL	19
1.1. <i>Les institutions en charge des activités pharmaceutiques</i>	19
1.1.1. L'Agence européenne des médicaments	20
1.1.2. L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé	20
1.1.3. L'Agence régionale d'hospitalisation	25
1.2. <i>Les institutions en charge des activités nucléaires</i>	27
1.2.1. Les recommandations internationales relatives à la radioprotection.....	27
1.2.2. L'Autorité de sûreté nucléaire	29
2. LES TEXTES APPLICABLES AUX ACTIVITES RADIOPHARMACEUTIQUES ET DE RECHERCHE BIOMEDICALE	32
2.1. <i>Droit communautaire et droit français</i>	32
2.1.1. Droit communautaire.....	32
2.1.2. Transposition en droit français	35
SECONDE PARTIE : LES NORMES OPPOSABLES DEFINISSENT LES CONDITIONS DE FABRICATION DES MEDICAMENTS EXPERIMENTAUX RADIOPHARMACEUTIQUES STERILES	44
1. LES BONNES PRATIQUES	44
1.1. <i>Les textes en vigueur</i>	44
1.2. <i>Principes généraux de bonnes pratiques</i>	45
1.3. <i>Moyens matériels nécessaires aux opérations de fabrication</i>	46
1.3.1. Locaux	46
1.3.3. Équipements et installations	64
1.3.4. Le matériel.....	70
1.3.5. Gestion des déchets et des effluents	72
1.3.6. Peu de différences sur les moyens à mettre en œuvre entre la fabrication et la préparation au sens des bonnes pratiques	73
1.4. <i>Caractéristiques des produits, opérations de production de médicaments radiopharmaceutiques stériles pour essais cliniques</i>	74
1.4.1. Faisabilité de la fabrication	74
1.4.2. Quelques définitions.....	74
1.4.3. Approvisionnement en matières	75
1.4.4. Contrôle des matières premières	78
1.4.5. Opérations de fabrication	80
1.4.6. Échantillonnage	87
1.4.6.3. Taille de l'échantillon.....	89
1.4.7. Suivi de la stabilité	90

1.4.8. Particularité de l'étiquetage des médicaments expérimentaux.....	92
1.4.9. Particularité de la libération des médicaments expérimentaux	94
1.4.10. Pas de différence majeure entre les BPF et les BPP	95
2. LA PHARMACOPEE.....	96
2.1. <i>Présentation</i>	96
2.2. <i>Les matières premières</i>	97
2.2.1. Les radionucléides utilisés dans la synthèse de radiopharmaceutiques	97
2.2.2. Les matières premières non radioactives.....	98
2.3. <i>Fabrication des produits radiopharmaceutiques</i>	99
2.3.1. Production en condition aseptique	99
2.3.2. Contrôles de qualité des produits radiopharmaceutiques imposés par la Pharmacopée	100
2.4. <i>Contrôles qualité des préparations radiopharmaceutiques extemporanées</i>	104
2.5. <i>Intérêt de la Pharmacopée</i>	105

TROISIEME PARTIE : AUTORISATIONS NECESSAIRES A LA FABRICATION DE MEDICAMENTS RADIOPHARMACEUTIQUES EXPERIMENTAUX..... 107

1. LES ETABLISSEMENTS PHARMACEUTIQUES FABRICANTS	107
1.1. <i>Autorisation d'ouverture d'établissement pharmaceutique fabricant des médicaments radiopharmaceutiques, précurseurs ou générateurs</i>	107
1.1.1. Dispositions actuelles	107
1.1.2. Dispositions à venir	113
2. PHARMACIE A USAGE INTERIEUR DES ETABLISSEMENTS PUBLICS DE SANTE	118
2.1. <i>Autorisation d'utilisation des rayonnements ionisants à des fins médicales</i>	118
2.1.1. Dispositions actuelles	118
2.2. <i>Autorisation d'activités optionnelles pour les pharmacies à usage intérieur des établissements de santé</i>	123
2.2.1. Contenu du dossier	123
2.2.2. Traitement du dossier par l'ARH	126
2.2.3. Contenu de l'autorisation	127
3. RECHERCHE BIOMEDICALE PORTANT SUR UN MEDICAMENT A USAGE HUMAIN	127
3.1. <i>Précisions préalables avant d'aborder le dossier de demande de recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain</i>	127
3.1.1. Recommandations européennes	127
3.1.2. Marche à suivre avant le dépôt d'un dossier de demande	128
3.1.3. Le promoteur	128
3.1.4. Champ couvert par cette section	129
3.2. <i>Dossier de demande d'autorisation de recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain</i>	129
3.2.1. Composition du dossier	129
3.2.2. Dossier du médicament expérimental	130
3.2.3. Langue	136
3.2.4. Soumission et évaluation de la recevabilité du dossier	137
3.2.5. Instruction du dossier jugé recevable	138
3.2.6. Particularité des recherches soumises à un régime d'autorisation expresse	139
3.2.7. Décision de l'Afssaps	139
3.2.8. Délais de mise en place	140
3.2.9. Autorisation implicite liée à l'autorisation de la recherche biomédicale	140
3.3. <i>Autorisation à prévoir en plus de l'autorisation de la recherche biomédicale</i>	141

3.3.1. Autorisation d'importation de médicaments nécessaires à la réalisation de la recherche avant obtention de l'autorisation de recherche biomédicale.....	141
3.3.2. Autres autorisations à prévoir dans le cas des médicaments expérimentaux radiopharmaceutiques.....	141
3.4. <i>Modification substantielle de la recherche biomédicale</i>	142
3.4.1. Définition d'une modification substantielle.....	142
3.4.2. Préalable au dépôt d'une modification substantielle d'une recherche biomédicale.....	143
3.4.3. Constitution du dossier.....	143
3.4.4. Soumission et évaluation.....	144
3.4.5. Instruction du dossier jugé recevable et décision de l'Afssaps.....	144
QUATRIEME PARTIE : LIMITES, ALTERNATIVES ET PERSPECTIVES.....	147
1. VERS UNE RATIONALISATION DES COMPETENCES ET UNE MISE A JOUR DES EXIGENCES TECHNIQUES ET ADMINISTRATIVES.....	147
1.1. <i>Uniques autorités compétentes</i>	147
1.2. <i>Évolutions des conditions de fabrication</i>	147
1.2.1. Fabrication industrielle de médicaments radiopharmaceutiques.....	147
1.2.2. Apport des bonnes pratiques de préparation.....	148
1.3. <i>Entre facilitation à la mise en place de recherche biomédicale et lourdeur administrative</i>	150
2. ALTERNATIVES PROPOSEES PAR LES ASSOCIATIONS PROFESSIONNELLES.....	151
2.1. <i>Travaux de l'European Association of Nuclear Medicine</i>	151
2.2. <i>Travaux du système de coopération en matière d'inspection pharmaceutique</i>	152
3. ECHANGES ENTRE LES AUTORITES ET LES PROFESSIONNELS.....	153
CONCLUSION.....	156
LISTE DES TABLEAUX.....	158
ANNEXES.....	159
BIBLIOGRAPHIE.....	168
<i>Textes officiels</i>	168
<i>Références bibliographiques</i>	175
TABLE DES MATIERES.....	178

Nom - Prénoms : BRIAND Ségolène

Titre de la thèse : Fabrication des médicaments expérimentaux radiopharmaceutiques stériles : exigences réglementaires et techniques

Résumé :

Les médicaments radiopharmaceutiques destinés à la recherche biomédicale ont fait l'objet d'une actualité riche ces deux dernières années. D'une part, la transposition de la directive 2001/20/CE du Parlement et du Conseil du 4 avril 2001 a redéfini les conditions de mise en place de recherches biomédicales utilisant des médicaments à usage humain, dont l'autorisation est délivrée par l'Afssaps.

D'autre part, la loi n°2006-686 du 13 juin 2006 dite loi TSN a modifié les dispositions réglementaires relatives aux normes de radioprotection. L'ASN interviendra désormais à ce sujet auprès des investigateurs de recherche biomédicale pour en évaluer la faisabilité, sur le plan radioprotection, dans les établissements de santé.

Enfin, depuis la publication des bonnes pratiques de préparation en novembre 2007, les établissements de santé peuvent réaliser leur projet de recherche sans que l'approvisionnement en médicaments expérimentaux ne soit nécessairement un obstacle.

Ces nouvelles dispositions représentent donc une refonte importante du contexte dans lequel la recherche biomédicale appliquée aux médicaments radiopharmaceutiques peut être menée.

Ce travail permet d'apporter quelques réponses aux interrogations émises par les promoteurs et les radiopharmaciens impliqués dans le développement de nouvelles propositions diagnostiques et thérapeutiques en médecine nucléaire.

MOTS CLÉS :

DROIT PHARMACEUTIQUE, FABRICATION, MEDICAMENTS
RADIOPHARMACEUTIQUES, RECHERCHE BIOMEDICALE,
RADIOPROTECTION

Adresse de l'auteur : 9, rue de la cure 44140 REMOUILLE