

Conditionnement de médicaments expérimentaux dans les lieux de recherches

L.1121-13

*Agence française
de sécurité sanitaire
des produits de santé*



Club Phase I – 22 novembre 2006

Joëlle HATTCHOUEL

Unité inspection des essais cliniques

1. Définition et objectifs de la traçabilité des médicaments expérimentaux
2. Contexte réglementaire français
3. Cas particulier du conditionnement / étiquetage de médicaments expérimentaux dans les lieux de recherches L.1121-13
4. Circuit de distribution des médicaments

1. Définition



Médicament expérimental (ME)

(article 2.d de la directive 2001/20/CE, GCP E6 §1.33, Annexe 13 glossaire, article L.5121-1-1 du CSP)

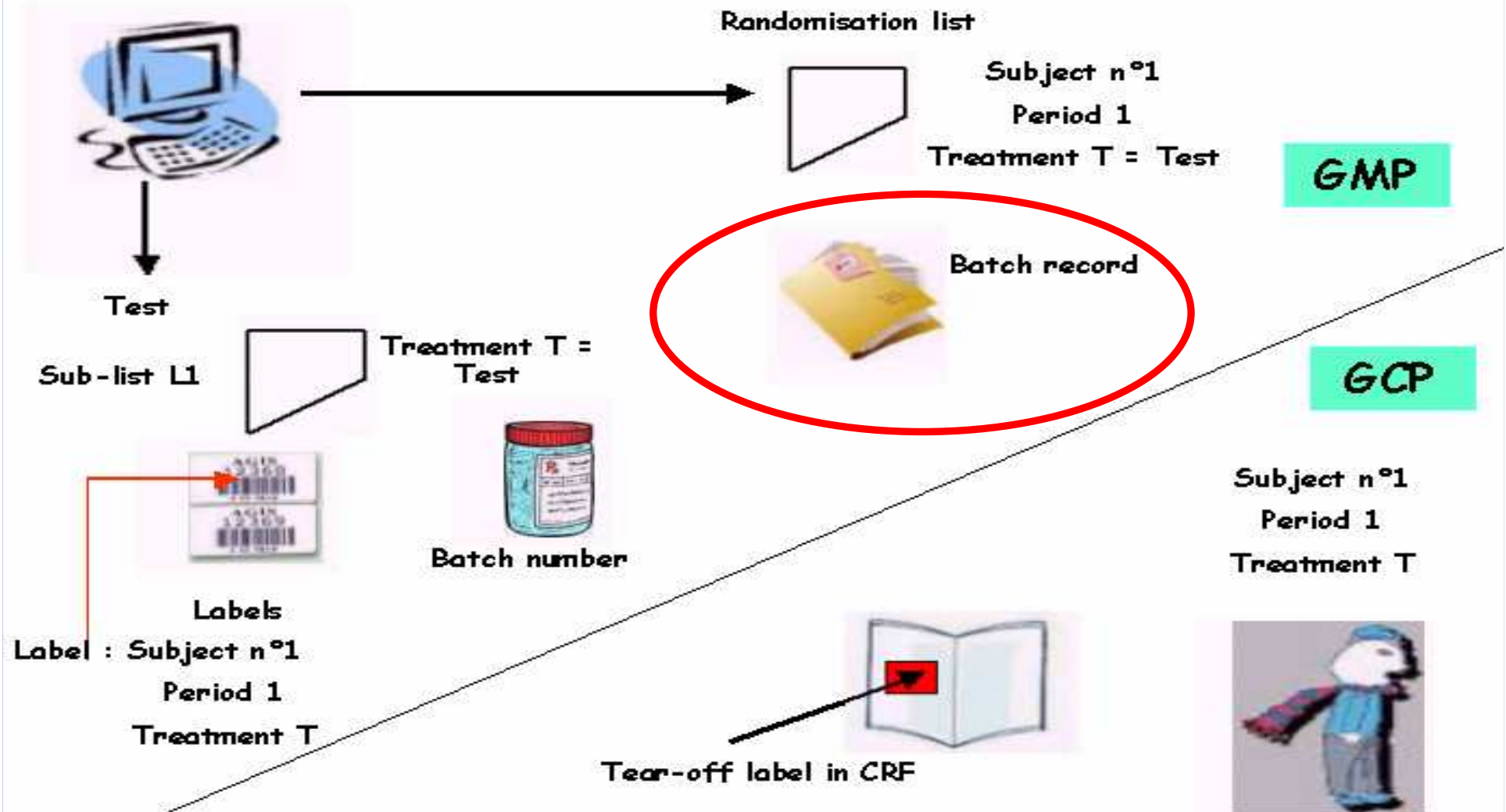
« Tout principe actif sous une forme pharmaceutique ou placebo expérimenté ou utilisé comme référence dans une recherche biomédicale, y compris les médicaments bénéficiant déjà d'une AMM, mais **utilisés ou présentés ou conditionnés** différemment de la spécialité autorisée, ou **utilisés pour une indication non autorisée** ou **en vue d'obtenir de plus amples informations** sur la forme de la spécialité autorisée. »

1. Objectifs de la traçabilité des ME



- Garantir la **sécurité** des personnes
- Garantir la **qualité des données de l'essai** :
 - Observance
 - Respect de la liste de randomisation

1.1. Traçabilité d'un traitement



1.2. Randomisation, conditionnement et étiquetage



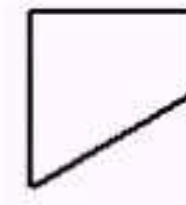
1 - Randomisation

Cross-over design

2 - Packaging & labelling



Randomisation



Randomisation list

Test

Reference

GMP

Sub-list L1

Sub-list L2



Batch record



N1



N2

Labels

Batch number

Labels

Batch number

Packaging operation P1

Packaging operation P2

2. Contexte réglementaire français : Principe général



1. Fabrication, importation, distribution de ME (articles L.5124-1, L.5124-2, L.5121-5, R.5124-57-1 et suivants, R.5121-108 et suivants) :

- établissement pharmaceutique autorisé
- sous la responsabilité d'un pharmacien responsable
- principes de BPF
- libre circulation entre les EM
- autorisation d'importation douanière

2. Exigences pour autorisation d'ouverture d'un EP : articles R.5124-1 et suivants, arrêté du 18 mai 2000

3. Bonnes Pratiques de Fabrication : décision du 26 mai 2006

4. Etiquetage des ME : arrêté du 24 mai 2006 et décision du 26 mai 2006 (§ 26 à 33)

3. Cas particulier des lieux de recherches L.1121-13



Pour les lieux de recherches situés hors d'un établissement de soins disposant d'une PUI (article L.1121-13 du code de la santé publique) :

- **autorisation** préfectorale incluant la réalisation des opérations d'approvisionnement, **conditionnement, étiquetage de ME** et stockage
 - pour les recherches biomédicales menées dans ce lieu
 - par un **Pharmacien**
 - selon les **BPF** (décision du 26 mai 2006)

3. Cas particulier des lieux de recherches L.1121-13



- Conditions d'autorisation des lieux de recherches biomédicales (articles R.1121-11 à R.1121-16)
 - **Expérience** du pharmacien (R. 1121-11, 6°) :
« expérience pratique d'au moins **un an** en matière de conditionnement et d'étiquetage de M.E. »
 - **Inscription à l'ordre**
 - **Locaux, moyens en équipements et personnels** « adaptés aux activités d'approvisionnement, de conditionnement, d'étiquetage des ME et des opérations de stockage correspondantes, nécessaires aux recherches menées dans ces lieux »
 - **Catégories de recherches** concernées : → arrêté

3. Cas particulier des lieux de recherches L.1121-13



- **Catégories de recherches** concernées :

→ **Projet d'arrêté (version concertation publique)** :

- les **recherches en phase précoce de développement** pour lesquelles la dose du médicament expérimental doit être adaptée aux résultats obtenus précédemment au cours de cette recherche biomédicale, et consistant notamment en l'étude de la sécurité ou de la pharmacodynamie ou de la relation dose-effet liée(s) à **l'administration de doses croissantes de médicaments expérimentaux** (« escalade de doses ») ;
- les **recherches de biodisponibilité ou de bioéquivalence** pour lesquelles les **exigences d'une autorité sanitaire compétente** conduisent à faire réaliser de préférence le **conditionnement des médicaments expérimentaux dans le lieu de recherches.**

3. Cas particulier des lieux de recherches L.1121-13



En cas de conditionnement/étiquetage de ME par le pharmacien du lieu L.1121-13, **Responsabilité** de la libération du ME :
pharmacien du lieu / pharmacien responsable (PR) de l'E.P. :

→ Point 42 de l'Annexe 13 du guide communautaire des BPF

→ Décision BPF du 26 mai 2006, Point 42 de la ligne directrice particulière 12 relative à la fabrication des ME :

Pas de nécessité pour le PR ou la personne qualifiée de l'EP qui a initialement libéré le lot de certifier l'activité de conditionnement / étiquetage.

Néanmoins après consultation du pharmacien responsable ou de la personne qualifiée, le promoteur est tenu de veiller à ce que les opérations soient convenablement documentées et réalisées conformément aux BP.

3. Cas particulier des lieux de recherches L.1121-13



En cours :
révision du texte et/ou clarification de certains points de
l'Annexe 13 des BPF dont le § 42

13.42 : responsabilités respectives 'QP' / pharmacien 'local' du lieu en cas de conditionnement / étiquetage local
+ exigences minimales en cas d'exemption de l'autorisation de fabrication (art. 9.2 de la directive 2005/28/CE)
+ informations relatives au site 'local' / Dossier du ME

3. Cas particulier des lieux de recherches L.1121-13

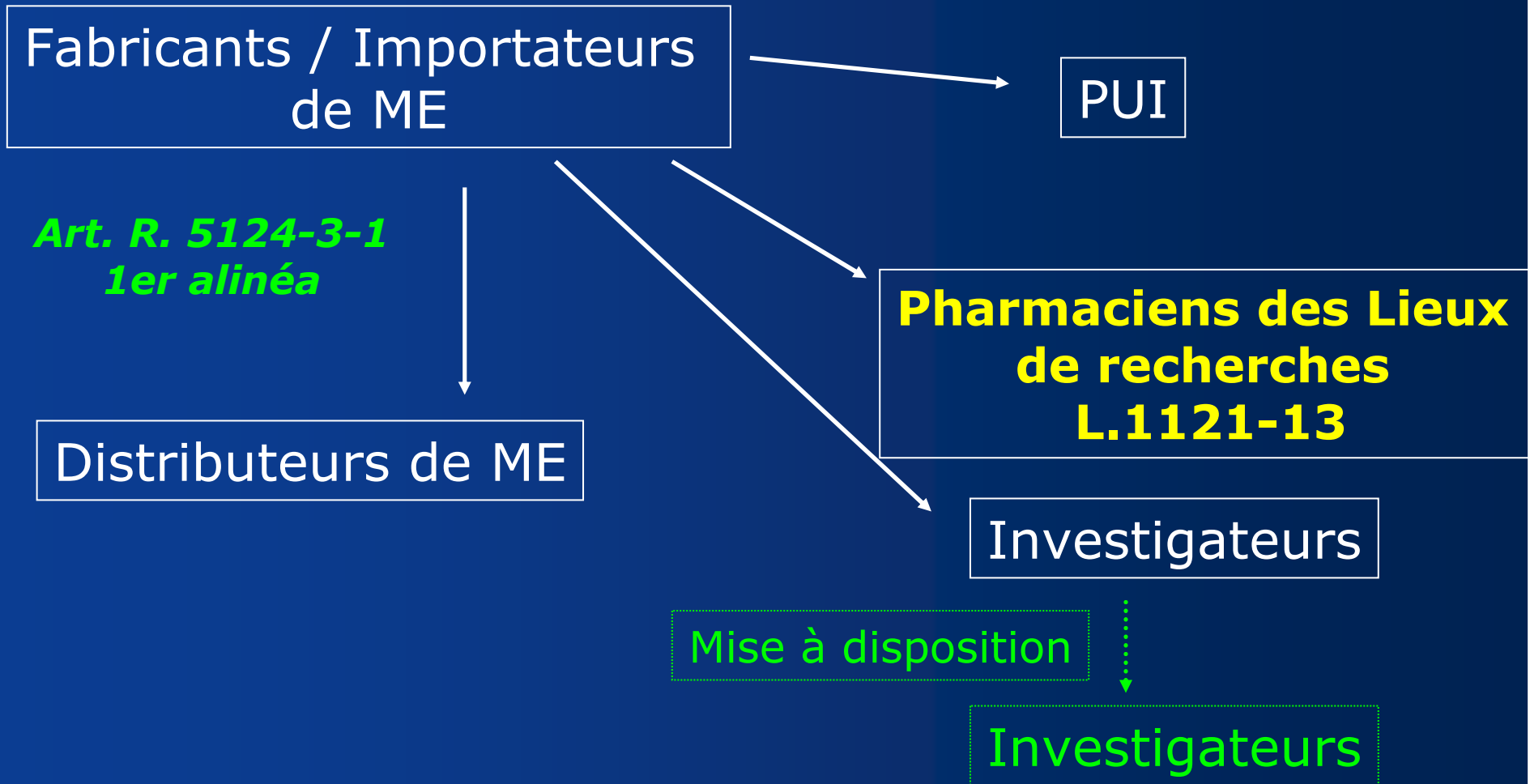


- **ME : conditionnement / administration**

- Points à surveiller :

- documentation du conditionnement
- documentation sur les précautions contre les mélanges (vide de ligne)
- Documentation des contrôles réalisés
- Comptabilité
- Administration : documentée, mais fondée sur quoi ?

4. Circuits de distribution des ME



4. Circuits de distribution des ME



4. Circuits de distribution des Médicaments



Cas des spécialités pharmaceutiques destinées à être utilisées dans un EC (médts de référence...) :

Fabricants
Importateurs
Exploitants
Dépositaires
Grossistes-répartiteurs
de
médts autres que les ME

*Art. R. 5124-3-1
Dernier alinéa*

Fabricants de ME

PUI

**Pharmaciens des Lieux
de recherches
L.1121-13**

Merci de votre attention