

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

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

Décision du 20 mai 2015 relative aux principes de bonnes pratiques de préparation, de conservation, de distribution et de cession des médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement définis au 17° de l'article L. 5121-1 du code de la santé publique

NOR : AFSM1500069S

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

Vu le règlement (CE) n° 1394/2007 du Parlement européen et du conseil du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n° 726/2004 ;

Vu le code de la santé publique, et notamment ses articles L. 4211-9-1, L. 5121-1 (17°), L. 5121-5 et R. 4211-32 à R. 4211-52 ;

Vu la décision du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé en date du 27 octobre 2010 définissant les règles de bonnes pratiques relatives à la préparation, à la conservation, au transport, à la distribution et à la cession des tissus, des cellules et des préparations de thérapie cellulaire ;

Vu la décision du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé en date du 4 décembre 2013 modifiée relative aux bonnes pratiques de fabrication ;

Vu l'avis de l'Agence de la biomédecine en date du 21 avril 2015,

Décide :

Art. 1^{er}. – Les activités de préparation et de conservation des médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement sont réalisées en conformité avec les bonnes pratiques de fabrication des médicaments mentionnées à l'article L. 5121-5 du code de la santé publique. Pour l'application de la présente décision, les bonnes pratiques de fabrication susvisées sont adaptées selon les dispositions prévues à l'annexe I de la présente décision.

Art. 2. – Les activités de distribution et de cession des médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement sont réalisées en conformité avec les bonnes pratiques mentionnées à l'annexe II de la présente décision.

Art. 3. – Pour tout nouvel établissement ou organisme se livrant à des activités portant sur des médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement, autorisé au titre de l'article L. 4211-9-1 après la date de publication de la présente décision, les présents principes de bonnes pratiques entrent en vigueur à compter de leur publication au *Journal officiel* de la République française. Ces dispositions sont également applicables à tout nouveau local dans lequel sont exercées des activités portant sur des médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement, créé après la date de publication de la présente décision au sein d'un établissement ou organisme qui avait été autorisé au titre des articles L. 1243-2 ou L. 4211-8 du code de la santé publique et qui a obtenu avant la publication au *Journal officiel* de la présente décision, une autorisation au titre de l'article L. 4211-9-1.

Les établissements ou organismes autorisés au titre des articles L. 1243-2, L. 4211-8 ou L. 4211-9-1 du code de la santé publique avant la date de publication de la présente décision au *Journal officiel* de la République française, qui préparent, conservent, distribuent ou cèdent des produits répondant désormais à la définition des médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement, disposent d'un délai de trois ans à compter de cette publication pour s'y conformer. Jusqu'à expiration de ce délai, les établissements ou organismes mentionnés au présent alinéa respectent les règles de bonnes pratiques prévues aux articles L. 1245-6 ou L. 5121-5 du code de la santé publique.

Le délai de trois ans est également applicable aux établissements ou organismes autorisés au titre de l'article L. 4211-9-1 du code de la santé publique à compter de la date de publication de la présente décision au *Journal officiel* de la République française, et déjà autorisés au titre des articles L. 1245-4 ou L. 5124-13-1 du code de la santé publique, et qui préparent, conservent, distribuent ou cèdent des médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement dans le cadre d'une recherche mentionnée à l'article L. 1121-1 du même code autorisée après la date de publication de cette décision. Jusqu'à leur mise en conformité, les établissements ou organismes mentionnés au présent alinéa respectent les règles de bonnes pratiques prévues aux articles L. 1245-6 ou L. 5121-5 du code de la santé publique.

Les établissements ou organismes préparant ou conservant, au titre des articles L. 1245-4 ou L. 5124-13-1 du code de la santé publique, avant la publication de cette décision, un produit répondant désormais à la définition

d'un médicament de thérapie innovante préparé ponctuellement, dans le cadre d'une recherche mentionnée à l'article L. 1121-1 du même code déjà autorisée continue à préparer ce produit jusqu'à la fin de la recherche conformément aux règles de bonnes pratiques prévues aux articles L. 1245-6 ou L. 5121-5 du code de la santé publique.

Par dérogation aux deuxième, troisième et quatrième alinéas, les dispositions relatives à la traçabilité des médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement entrent en vigueur à compter de la publication au *Journal officiel* de la République française des présents principes de bonnes pratiques.

Art. 4. – La présente décision sera publiée au *Journal officiel* de la République française.

Fait le 20 mai 2015.

D. MARTIN

A N N E X E S

A N N E X E I

DISPOSITIONS RELATIVES AUX BONNES PRATIQUES DE PRÉPARATION ET DE CONSERVATION DES MÉDICAMENTS DE THÉRAPIE INNOVANTE PRÉPARÉS PONCTUELLEMENT

Pour l'application des bonnes pratiques de fabrication des médicaments aux médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement, il convient de tenir compte des dispositions suivantes :

1. Les bonnes pratiques de fabrication des médicaments s'appliquent en tenant compte de la terminologie propre aux médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement notamment :

- la personne responsable ainsi que la personne responsable intérimaire, mentionnées à l'article R. 4211-37 du code de la santé publique, exercent les fonctions dévolues au pharmacien responsable dans l'ensemble des bonnes pratiques de fabrication des médicaments ;
- le responsable des activités de site ainsi que le responsable des activités de site intérimaire, mentionnés à l'article R. 4211-37 du code de la santé publique, exercent les fonctions dévolues au pharmacien délégué dans l'ensemble des bonnes pratiques de fabrication des médicaments ;
- l'autorisation de médicament de thérapie innovante préparé ponctuellement se substitue à l'autorisation de mise sur le marché mentionnée dans les bonnes pratiques de fabrication des médicaments ;
- le dossier de demande d'autorisation de médicament de thérapie innovante préparé ponctuellement mentionné à l'article R. 5121-210 du code de la santé publique se substitue au dossier d'autorisation de mise sur le marché mentionné dans les bonnes pratiques de fabrication des médicaments.

2. Conformément à l'avant-dernier paragraphe de l'introduction annexée à la décision du 4 décembre 2013 modifiée relative aux bonnes pratiques de fabrication des médicaments, d'autres méthodes que celles décrites dans le guide des bonnes pratiques de fabrication des médicaments peuvent être admises. La mise en œuvre de cette disposition répond aux exigences du 1.12 et 1.13 du chapitre I^{er} des bonnes pratiques de fabrication en termes de gestion du risque qualité.

3. Les médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement, y compris dans le cadre d'une recherche mentionnée à l'article L. 1121-1 du code de la santé publique, font l'objet d'une traçabilité permettant d'identifier et de faire le lien entre les différentes étapes allant, le cas échéant, du prélèvement de tissus ou de cellules, à l'administration du médicament de thérapie innovante préparé ponctuellement à un patient.

A N N E X E II

DISPOSITIONS RELATIVES AUX BONNES PRATIQUES DE DISTRIBUTION ET DE CESSION DES MÉDICAMENTS DE THÉRAPIE INNOVANTE PRÉPARÉS PONCTUELLEMENT

Pour l'application de la présente annexe, on entend par :

Cession : le transfert de médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement par un établissement ou organisme autorisé vers un autre établissement ou organisme autorisé.

Distribution : la mise à disposition d'un médicament de thérapie innovante préparé ponctuellement sur prescription médicale nominative en vue de son administration à un patient déterminé.

Habilitation : acte par lequel une personne est autorisée par une personne désignée à effectuer les tâches fixées pour lesquelles sa capacité est reconnue.

Certification : certification par la personne responsable de l'établissement autorisé à préparer, sur un registre ou document équivalent prévu à cet effet, que chaque lot de médicament de thérapie innovante préparé ponctuellement a été fabriqué et/ou contrôlé conformément à la législation en vigueur et dans le respect des exigences retenues pour l'autorisation du médicament de thérapie innovante préparé ponctuellement avant sa libération pour la distribution ou la cession.

Confirmation : déclaration signée certifiant qu'un procédé ou un contrôle a été réalisé conformément aux bonnes pratiques de fabrication et à l'autorisation du médicament de thérapie innovante préparé ponctuellement. Elle est prévue par l'accord écrit passé avec la personne responsable de l'établissement de fabrication de médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement, responsable de la certification du lot de produit fini avant sa libération.

I. – Distribution des médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement

Les médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement ne peuvent être distribués que s'ils sont reconnus conformes aux règles de qualité et de sécurité sanitaires prises en application de l'article L. 1211-6 du code de la santé publique, s'ils ont été préparés, conservés et certifiés conformément aux bonnes pratiques dont les principes sont définis dans la présente décision et s'ils sont reconnus conformes aux exigences mentionnées dans l'autorisation prévue au 17° de l'article L. 5121-1 du code de la santé publique ou, dans le cadre de recherche mentionnée à l'article L. 1121-1, à l'autorisation prévue à l'article L. 1123-8 du même code.

Les dispositions relatives à la distribution des médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement expérimentaux s'appliquent sans préjudice des dispositions relatives au promoteur de la recherche figurant dans la ligne directrice 13 de la décision relative aux bonnes pratiques de fabrication des médicaments susvisée.

Le personnel en charge de la distribution possède les compétences nécessaires ainsi qu'une expérience pratique et est habilité à cette activité. Il reçoit, initialement puis de façon régulière, une formation, dont l'efficacité est vérifiée, comprenant les aspects théoriques et pratiques portant sur cette activité.

La distribution est effectuée sous la responsabilité de la personne responsable ou, le cas échéant, du responsable des activités, à un praticien identifié, sur la base d'une prescription médicale nominative.

L'établissement ou l'organisme enregistre, lorsqu'il distribue ces médicaments :

- 1° Le nom du médicament de thérapie innovante préparé ponctuellement ;
- 2° La date et l'heure de la distribution du médicament ;
- 3° La personne en charge de la distribution ;
- 4° Le code du produit et/ou le numéro du lot de fabrication et le numéro d'identification du donneur, le cas échéant ;
- 5° Le nom de famille et le prénom du patient désigné sur la prescription médicale ;
- 6° Le nom et l'adresse de l'établissement de santé dans lequel le médicament va être administré et le nom du prescripteur désigné dans la prescription médicale.

Il conserve ces données pendant trente ans au minimum après la date de péremption du médicament de thérapie innovante préparé ponctuellement.

La distribution d'un médicament de thérapie innovante préparé ponctuellement comprend la vérification des éléments suivants :

- la concordance du médicament avec la prescription médicale nominative ;
- la date de péremption du médicament ;
- les conditions de stockage ;
- le nombre d'unités distribuées, le cas échéant ;
- l'intégrité du conditionnement primaire et le cas échéant du conditionnement extérieur et de l'étiquetage ainsi que la lisibilité des mentions y figurant.

Si certaines informations de l'étiquetage ne peuvent être mentionnées sur les conditionnements primaire ou extérieur, elles doivent être indiquées sur une fiche distincte accompagnant ces derniers.

L'établissement ou organisme ayant assuré la distribution du médicament de thérapie innovante préparé ponctuellement conserve le double de la fiche d'administration qui lui a été transmis par l'établissement de santé où le médicament a été administré et qui comporte les informations suivantes :

- 1° Le nom du médicament de thérapie innovante préparé ponctuellement ;
- 2° Le nom et l'adresse de l'établissement ou organisme mentionné à l'article L. 4211-9-1 ou de l'établissement pharmaceutique mentionné aux articles L. 5124-1 ou L. 5124-9-1 ;
- 3° Le nom de famille, prénom et date de naissance du patient ;
- 4° Le code du produit, le numéro du lot de fabrication, le numéro d'identification du donneur, le cas échéant ;
- 5° Le nom du professionnel de santé administrant le médicament de thérapie innovante préparé ponctuellement ;
- 6° L'indication de l'administration du médicament ;
- 7° La dose administrée ;
- 8° La date et l'heure de l'administration du médicament ;
- 9° Le cas échéant, les complications éventuelles.

II. – Cession des médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement

Les médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement ne peuvent être cédés à un établissement ou organisme autorisé en vue d'être conservés et distribués que s'ils sont conformes aux règles de qualité et de sécurité sanitaires prises en application de l'article L. 1211-6, s'ils ont été préparés conformément aux bonnes pratiques dont les principes sont définis dans la présente décision et s'ils répondent aux exigences mentionnées dans l'autorisation prévue au 17° de l'article L. 5121-1 du code de la santé publique ou, dans le cadre de recherche mentionnée à l'article L. 1121-1, à l'autorisation prévue à l'article L. 1123-8 du même code.

Ne peuvent être cédés en vue d'être préparés par l'établissement ou l'organisme autorisé auquel ils sont cédés, dans les conditions prévues par des conventions entre les deux établissements ou organismes, que les médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement ou des composants de ces médicaments conformes aux règles de qualité et de sécurité sanitaires prises en application de l'article L. 1211-6 et préparés conformément aux règles de bonnes pratiques dont les principes sont définis dans la présente décision.

L'établissement ou l'organisme enregistre, lorsqu'il cède ces médicaments ou un composant de ces médicaments :

- 1° Le nom du médicament de thérapie innovante préparé ponctuellement ;
- 2° La date de la cession du médicament ;
- 3° La personne en charge de la cession ;
- 4° Le code du produit et/ou le numéro du lot de fabrication et le numéro d'identification du donneur, le cas échéant ;
- 5° Le nom et l'adresse de l'établissement auquel le médicament est cédé.

Il conserve ces données pendant trente ans au minimum après la date de péremption du médicament de thérapie innovante préparé ponctuellement.

Lors des cessions d'un médicament de thérapie innovante préparé ponctuellement, la copie du document attestant de la certification du lot du médicament de thérapie innovante préparé ponctuellement est jointe à ce médicament.

Lors de la cession d'un composant d'un médicament de thérapie innovante préparé ponctuellement, la copie de la confirmation de ce composant de médicament de thérapie innovante préparé ponctuellement est jointe à ce composant.

III. – Expédition pour distribution ou cession du médicament de thérapie innovante préparé ponctuellement

Des dispositions satisfaisantes sont prises pour garantir que le stockage, l'expédition et la manutention ultérieure des médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement ou d'un de leurs composants sont réalisés dans des conditions telles que leur qualité soit préservée durant leur période de validité.

L'étiquetage du récipient de transport d'un médicament de thérapie innovante préparé ponctuellement ou le cas échéant d'un composant lors de la distribution ou lors d'une cession doit comporter à minima les informations suivantes :

- les mentions « tissus » ou « cellules », le cas échéant ;
- la mention « fragile » ;
- la mention « ne pas irradier », le cas échéant ;
- le nombre d'unités transportées, le cas échéant ;
- l'identification de l'expéditeur (adresse et numéro de téléphone) et le nom de la personne à contacter en cas de problème ;
- l'identification du site destinataire (adresse et numéro de téléphone) et le nom de la personne à contacter pour réceptionner le produit ;
- les spécifications concernant les conditions de transport, telle que la température de transport et la durée de son maintien, afin de garantir la qualité et la sécurité des produits ;
- toute autre mention réglementaire en relation avec le statut du produit (par exemple : « Organismes génétiquement modifiés »).