

LD3 : PREPARATION RENDUE NECESSAIRE PAR LES RECHERCHES IMPLIQUANT LA PERSONNE HUMAINE, HUMAINE, Y COMPRIS PREPARATION DE MEDICAMENTS EXPERIMENTAUX

Cette ligne directrice (LD) précise des règles supplémentaires applicables aux préparations rendues nécessaires par les recherches impliquant la personne humaine¹ (RIPH), y compris les préparations de médicaments expérimentaux.

L'ensemble des dispositions des chapitres 1 à 9 des présentes bonnes pratiques est applicable aux préparations pré-citées.

Certaines préparations sont concernées par plusieurs lignes directrices des présentes bonnes pratiques qui s'appliquent alors simultanément (par exemple la préparation des chimiothérapies cytotoxiques injectables dans le cadre d'une RIPH suit les chapitres généraux, la LD1, la LD2 et la LD3).

PRINCIPES

Cette LD s'applique aux pharmacies à usage intérieur (PUI) autorisées (articles L. 5126-1, L.5126-7, 4°, 5° et 7° de l'article R. 5126-9 et R. 5126-28 du CSP) pour :

- la réalisation des préparations rendues nécessaires par les RIPH (médicaments expérimentaux et médicaments auxiliaires) à l'exception de celle de médicaments de thérapie innovante (MTI) et de MTI préparés ponctuellement (MTI-PP) expérimentaux²;

- la reconstitution de spécialités pharmaceutiques utilisées dans le cadre d'une RIPH, y compris celles concernant les médicaments expérimentaux de thérapie innovante ;

- la mise sous forme appropriée, en vue de leur administration, des MTI-PP expérimentaux conformément à la notice ou au protocole de RIPH.

Cette LD s'applique aussi aux spécialités pharmaceutiques faisant l'objet d'un déconditionnement et/ou reconditionnement et/ou réétiquetage dans le cadre de la RIPH.

Les promoteurs de RIPH informent préalablement le pharmacien assurant la gérance d'une pharmacie d'un établissement de santé des modalités de ces recherches et des conditions éventuelles de réalisation des préparations destinées à ces recherches (articles L. 5126-7 et R.1123-70 du CSP). Le pharmacien obtient notamment du promoteur les renseignements nécessaires à la réalisation des préparations et leurs contrôles ainsi qu'à la rédaction des procédures et instructions nécessaires. Le promoteur a accès aux éléments du système qualité de la PUI relatifs à la préparation des médicaments expérimentaux.

L'organisation de la recherche est conçue de façon à assurer et à maintenir un degré de confidentialité adapté.

¹ On entend par RIPH toutes les recherches couvertes par le titre II° du livre I de la première partie du code de la santé publique.

² Médicaments de thérapie innovante (MTI), définis à l'article 2 du 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] et médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement (MTI-PP), définis au 17° de l'article L. 5121-1 du CSP.

GÉNÉRALITÉS

- 34 1. Une évaluation de la faisabilité technique de la préparation (Cf points 1.13 et 1.15 des chapitres généraux
35 des présentes bonnes pratiques) est un préalable à toute réalisation de ces préparations et repose en
36 partie sur les informations mises régulièrement à jour et transmises par le promoteur au pharmacien
37 assurant la gérance de la PUI, conformément aux exigences réglementaires. Le pharmacien peut refuser
38 une préparation selon les principes édictés au point 1.20 des chapitres généraux.
- 39 2. Le promoteur veille à ce que les préparations soient réalisées conformément aux présentes bonnes
40 pratiques et à l'ensemble des informations du dossier de préparation pharmaceutique (Cf. glossaire) du
41 médicament couvert par l'autorisation de RIPH.

42

PERSONNEL

- 44 3. Le personnel appelé à collaborer à la réalisation des préparations rendues nécessaires par les
45 RIPH est qualifié et reçoit une formation complémentaire, accompagnée d'une évaluation.
- 46 4. Le personnel est informé des dispositions particulières de toute RIPH tels que des éléments relatifs
47 au protocole (mise en insu...).

48

LOCAUX

- 50 5. Les préparations rendues nécessaires par la RIPH sont stockées dans une zone identifiée et dédiée aux
51 activités de la RIPH.
- 52
- 53 6. Le stockage doit permettre d'identifier clairement les unités thérapeutiques d'une RIPH donnée et éviter
54 tout risque de confusion. Il existe un emplacement spécifique pour chaque produit de santé expérimental
55 rangé par RIPH, par dosage et par conditionnement (si applicable).
- 56
- 57

MATERIEL

- 59 7. Dans le cas où le matériel est mis à disposition par le promoteur, la mise en service et la maintenance
60 sont assurées par ce dernier.

61

DOCUMENTATION³

DOSSIER DE PRÉPARATION PHARMACEUTIQUE

- 64 8. Le dossier de préparation pharmaceutique de la préparation comprend ou fait référence aux documents
65 mentionnés aux points 4.30 à 4.35 des chapitres généraux des présentes bonnes pratiques ainsi que les
66 documents suivants :
- 67
- 68 - les procédures de mise en insu au moment du conditionnement le cas échéant ;

³ <https://ansm.sante.fr/page/essais-cliniques-procedure-standard-pour-la-constitution-et-le-traitement-des-demandes-pour-les-medicaments>

69 - les autorisations et les amendements de la recherche concernée, les versions successives du
70 protocole de la RIPH concernée et les codes de randomisation, le cas échéant.
71

72 9. Les spécifications des préparations terminées comportent, en fonction des cas, les éléments décrits au
73 point 4.40 des chapitres généraux des présentes bonnes pratiques.

74

75 *ARCHIVAGE*

76 10. Pour la PUI, les documents relatifs à chaque lot de préparations sont conservés 5 ans après la fin de la
77 recherche y compris en cas d'arrêt anticipé de la dernière RIPH durant laquelle le lot a été utilisé, sans
78 préjudice des obligations du promoteur concernant le dossier permanent de la RIPH.
79
80

81 **PRÉPARATION ET CONDITIONNEMENT**

82 11. Avant toute modification de la préparation, le pharmacien doit s'assurer que le promoteur lui a fourni les
83 données disponibles (par exemple : stabilité, dissolution comparative, biodisponibilité) prouvant que ces
84 modifications n'altèrent pas de manière significative les caractéristiques initiales de qualité du
85 médicament.

86 12. La date de péremption indiquée sur le conditionnement d'origine de la préparation peut ne plus être
87 valable si le produit a été reconditionné dans un conditionnement différent, une date limite d'utilisation
88 adéquate est alors définie et justifiée.

89 *OPÉRATIONS DE MISE EN INSU POUR LES PRÉPARATIONS DE MÉDICAMENTS EXPÉRIMENTAUX ET CODE DE*
90 *RANDOMISATION*

91 13. Un soin particulier est apporté à la manipulation des préparations durant et après toute opération
92 de mise en insu. Lors de la mise en insu des préparations, des systèmes sont mis en place afin de
93 garantir que cette procédure est assurée et maintenue, tout en permettant, si nécessaire, leur
94 identification et l'identification de leurs numéros de lots avant l'opération de mise en insu.

95 14. La libération des préparations mises en insu s'accompagne notamment d'une vérification de la
96 similitude d'aspect et/ou de toute autre caractéristique requise des différentes préparations comparées.

97 15. Il convient également de prévoir avec le promoteur un système d'identification rapide de la préparation
98 en cas d'urgence.

99 16. Des procédures décrivent les modes d'obtention, de sécurisation, de diffusion, d'utilisation et de
100 conservation de tout code de randomisation utilisé pour le conditionnement des préparations de
101 médicaments expérimentaux ainsi que le système de levée de l'insu. Il convient de conserver les
102 enregistrements correspondants.

103 *CONDITIONNEMENT*

104 17. Les préparations sont conditionnées individuellement pour chaque personne qui se prête à la RIPH.
105 Le nombre d'unités à conditionner est spécifié avant le début des opérations de conditionnement. Il tient
106 compte du nombre d'unités nécessaires à la réalisation des contrôles de la qualité et du nombre
107 d'échantillons à conserver. Un bilan comparatif est établi pour s'assurer que les bonnes quantités
108 d'unités ont été utilisées à chaque étape des opérations décrites précédemment.

109

110

111 ÉTIQUETAGE

112 18. L'étiquetage des préparations rendues nécessaires par les RIPH répond aux textes en vigueur⁴.

113

114 LIBÉRATION

115 *LIBÉRATION PHARMACEUTIQUE*

116 19. Avant leur mise à disposition à l'investigateur du lieu de recherche, les préparations restent sous la
117 responsabilité du promoteur tant que la procédure de libération du lot par le pharmacien n'a pas
118 été effectuée (« feu vert technique »).

119 20. Cette étape de libération est consignée dans le dossier de lot de la préparation et la documentation
120 correspondante est conservée dans les dossiers de la recherche par le promoteur.

121 *LIBÉRATION DE LOT PAR LE PHARMACIEN*

122 21. Cette procédure de libération de lot s'effectue sans préjudice de l'autorisation donnée par le promoteur
123 d'utiliser les médicaments expérimentaux dans le cadre de la RIPH conformément aux exigences
124 énoncées dans les documents ayant fait l'objet de l'autorisation de la recherche mentionnée à l'article
125 L. 1123- 8 du CSP.

126
127 22. Avant de délivrer les préparations réalisées, le pharmacien doit avoir été informé par le promoteur ou
128 une personne dûment mandatée par lui que la RIPH est dûment autorisée. Cette information doit être
129 formulée par écrit ou par tout moyen électronique (« feu vert réglementaire »).

130
131 23. Toutefois, en cas d'opérations portant uniquement sur le conditionnement ou l'étiquetage réalisées sous
132 la surveillance du pharmacien de la PUI ou par le pharmacien d'un lieu de recherche autorisé en application
133 de l'article L. 1121-13 du CSP, il n'est pas nécessaire que le pharmacien responsable ou la personne
134 qualifiée de l'établissement pharmaceutique qui a initialement libéré le lot, participe à la libération de
135 chaque lot. Néanmoins après consultation du pharmacien responsable ou de la personne qualifiée, le
136 promoteur est tenu de veiller à ce que les opérations soient convenablement documentées et réalisées
137 conformément aux bonnes pratiques en vigueur.

138 *ÉCHANTILLOTHÈQUE*

139 24. Pour l'échantillothèque des préparations, des échantillons de chaque lot conditionné et de chaque période
140 de la recherche sont conservés, y compris pour les produits mis en insu, pendant au moins deux ans
141 après la fin notifiée par le promoteur de la RIPH dans laquelle le lot a été utilisé. Cela permet, le cas
142 échéant, la confirmation de l'identité du produit dans le cadre d'investigations portant sur des
143 résultats d'essais incohérents.

144

145

⁴ Pour les RIPH mises en œuvre conformément à la Directive 2001/20/CE : arrêté du 24 mai 2006 fixant le contenu de l'étiquetage des médicaments expérimentaux ; ligne directrice 13 « Fabrication des médicaments expérimentaux » figurant en annexe de la décision de l'ANSM relative aux bonnes pratiques de fabrication ;

Pour les RIPH mises en œuvre conformément au règlement (UE) n°536/2014 du parlement européen et du conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la Directive 2001/20/CE : article 66 à 68 de ce règlement.

146

147

RÉCLAMATION, RAPPELS, RETOURS ET DESTRUCTION

148 25. Les opérations de réclamations, rappels, retours et destruction des préparations sont effectuées dans
149 des conditions définies par le promoteur et spécifiées dans des procédures écrites.

150 26. Des procédures visant à rappeler les préparations et à consigner ces opérations sont fixées par le
151 promoteur en collaboration avec le pharmacien responsable des préparations. L'investigateur et la
152 personne dument mandatée par le promoteur ont connaissance de leurs obligations dans le cadre de
153 cette procédure de rappel.

154 27. Les préparations non utilisées sont retournées dans des conditions définies par le promoteur et spécifiées
155 dans des procédures écrites.

156 28. La destruction des préparations non utilisées ne peut être réalisée sans l'accord écrit préalable du
157 promoteur.

158 29. La destruction des préparations non utilisées est effectuée par lieu de recherche ou par période de
159 la recherche après réconciliation entre les produits expédiés, les produits utilisés et ceux retournés et
160 après que les écarts constatés entre les quantités des produits mentionnées ci-dessus ont été étudiés
161 et motivés de façon satisfaisante et qu'un bilan comparatif a été accepté par le promoteur. Les
162 opérations de destruction sont enregistrées afin de pouvoir être comptabilisées. Il appartient au
163 promoteur de conserver les dossiers afférents à ces opérations.

164
165 30. Après la destruction des préparations, un certificat daté ou une attestation confirmant la réalisation de
166 cette opération doit être disponible. Ces documents identifient clairement, ou permettent d'assurer la
167 traçabilité des lots et/ou des numéros de traitement et/ou des numéros de personnes incluses dans la
168 RIPH concernée, ainsi que les quantités effectivement détruites.

169