

Guide pratique sur l'encadrement de la recherche biomédicale

Dispositions réglementaires relatives au chapitre : Les autres dispositions

Code de la santé publique

(Dispositions introduites par le 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 (JO du 27 avril 2006))

Article 8

Après l'article R. 5124-3, est ajouté un nouvel article R. 5124-3-1 ainsi rédigé :« Art. R. 5124-3-1. - Par dérogation aux dispositions de l'article R. 5124-3, les fabricants et les importateurs de médicaments ne peuvent distribuer les médicaments expérimentaux qu'ils stockent qu'à des distributeurs de médicaments expérimentaux, aux pharmaciens mentionnés aux articles L. 5126-11 et L. 5126-12, aux pharmaciens assurant la gérance d'une pharmacie à usage intérieur d'un hôpital des armées, aux pharmaciens des lieux autorisés au sens de l'article L. 1121-13, le cas échéant, ou, dans les autres cas, aux investigateurs définis à l'article L. 1121-1, ou à des personnes physiques ou morales habilitées à exercer des activités analogues hors du territoire national.» Les distributeurs de médicaments expérimentaux ne peuvent distribuer ces médicaments qu'aux pharmaciens mentionnés aux articles L. 5126-11 et L. 5126-12, aux pharmaciens assurant la gérance d'une pharmacie à usage intérieur d'un hôpital des armées ou, dans les autres cas, aux investigateurs définis à l'article L. 1121-1, aux pharmaciens des lieux autorisés au sens de l'article L. 1121-13, le cas échéant, ou à des personnes physiques ou morales habilitées à exercer des activités analogues hors du territoire national.» Lorsque la recherche biomédicale se déroule hors d'un établissement mentionné à l'article L. 5126-1 disposant d'une pharmacie à usage intérieur, la mise à disposition de médicaments

expérimentaux par un investigateur défini à l'article L. 1121-1 à d'autres investigateurs peut être effectuée à titre exceptionnel. Elle est mentionnée dans les éléments du protocole prévus à l'article R. 1123-20 et s'effectue en accord avec le promoteur et dans le respect des bonnes pratiques cliniques prévues à l'article L. 1121-3.« Dans le cadre de recherches biomédicales, les fabricants et les importateurs de médicaments autres que les médicaments expérimentaux, les exploitants, les dépositaires et les grossistes-répartiteurs peuvent distribuer les médicaments ou produits qu'ils stockent à d'autres établissements autorisés se livrant d'ordre et pour le compte d'un promoteur, à la fabrication de médicaments expérimentaux ou, le cas échéant, aux pharmaciens mentionnés aux articles L. 5126-11 et L. 5126-12, aux pharmaciens assurant la gérance d'une pharmacie à usage intérieur d'un hôpital des armées, ou aux pharmaciens des lieux de recherches autorisés dans le cadre de l'article L. 1121-13. »

Article 9

Dans la section 3 du chapitre IV du titre II du livre Ier de la partie V du code de la santé publique (dispositions réglementaires), l'article R. 5124-47 est remplacé par les dispositions suivantes :« Art. R. 5124-47. - Les entreprises et organismes mentionnés à l'article R. 5124-2 ne peuvent sous-traiter aucune des activités définies au même article et aucune des opérations mentionnées à l'article R. 5124-40, sous réserve des exceptions mentionnées ci-dessous :« 1° Les fabricants et les importateurs de médicaments mentionnés au 1° de l'article L. 4211-1, les fabricants et importateurs de générateurs, trousseaux ou précurseurs mentionnés au 3° du même article ainsi que les fabricants et importateurs de produits mentionnés à l'article L. 5136-1 peuvent sous-traiter une partie des opérations constitutives de la fabrication telle que définie à l'article R. 5124-2 auprès d'autres fabricants ou importateurs de ces médicaments ou produits dans le cadre d'un contrat écrit qui fixe, conformément aux bonnes pratiques prévues aux articles L. 5121-5 et L. 5136-3 applicables à ces opérations, leurs obligations respectives ; ces opérations de sous-traitance et leurs justifications figurent dans l'état annuel mentionné à l'article R. 5124-46 ;« 2° Les fabricants et les importateurs de médicaments mentionnés au 1° de l'article L. 4211-1, de générateurs, trousseaux ou précurseurs mentionnés au 3° du même article ainsi que les fabricants et importateurs de produits mentionnés à l'article L. 5136-1, peuvent, à condition de justifier de ce recours auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, confier certaines des opérations de contrôle de qualité mentionnées à l'article R. 5124-53 à un laboratoire dans le cadre d'un contrat écrit qui fixe, conformément aux bonnes pratiques prévues aux articles L. 5121-5 et L. 5136-3 applicables à

ces opérations, leurs obligations respectives ; dans ce cas, le fabricant ou l'importateur en informe l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé afin que celle-ci soit en mesure de vérifier que le laboratoire sous-traitant possède la compétence et les moyens suffisants. »

Article 10

La section 4 du chapitre IV du titre II du livre Ier de la partie V du code de la santé publique (dispositions réglementaires) est ainsi modifiée :I. - Les articles R. 5124-49 à D. 5124-57 sont regroupés au sein d'une sous-section intitulée :

« Sous-section 1

« Dispositions générales applicables à la fabrication et l'importation »

II. - L'article R. 5124-51 est supprimé.III. - Le quatrième alinéa de l'article R. 5124-52 est ainsi rédigé : « Ce contrôle est effectué sous la responsabilité de l'établissement pharmaceutique importateur. »IV. - Le dernier alinéa du même article est supprimé.V. - L'article R. 5124-53 est remplacé par les dispositions suivantes :« Art. R. 5124-53. - Le fabricant et l'importateur, soit de médicaments mentionnés au 1° de l'article L. 4211-1, soit de générateurs, trousseaux ou précurseurs mentionnés au 3° dudit article, soit de produits mentionnés à l'article L. 5136-1 met en oeuvre un système de contrôle de la qualité. Ce système de contrôle de la qualité est géré par une personne possédant les qualifications requises et hiérarchiquement indépendante des autres responsables de départements de l'établissement.« Cette personne dispose au sein de l'établissement ou peut accéder dans le cadre d'un contrat de sous-traitance dans les conditions fixées au 2° de l'article R. 5124-47 d'un ou plusieurs laboratoires de contrôle possédant des moyens suffisants en personnel et en matériel pour effectuer les contrôles et essais nécessaires sur les matières premières et articles de conditionnement ainsi que les contrôles des produits intermédiaires et finis. »VI. - Le troisième alinéa de l'article R. 5124-54 est supprimé.VII. - Après la sous-section 1, il est ajouté une nouvelle sous-section 2 ainsi rédigée :

« Sous-section 2

« Fabrication et importation de médicaments expérimentaux

« Art. R. 5124-57-1. - Par dérogation aux dispositions de la première sous-section, les

dispositions de la présente sous-section s'appliquent à la fabrication et l'importation de médicaments expérimentaux.» Art. R. 5124-57-2. - Le fabricant ou l'importateur de médicaments expérimentaux s'assure que toutes les opérations de fabrication sont réalisées conformément à l'information donnée par le promoteur dans le dossier de demande d'autorisation mentionnée à l'article L. 1123-8 et acceptée par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.» Les méthodes de fabrication d'un médicament sont révisées régulièrement par le fabricant au regard des progrès scientifiques et techniques et de la mise au point du médicament expérimental.» Art. R. 5124-57-3. - Lorsque des lots de médicaments expérimentaux proviennent d'un autre Etat membre de la Communauté européenne ou partie à l'accord sur l'Espace économique européen et sont fabriqués ou importés conformément aux exigences de la directive 2003/94/CE et par un établissement autorisé au titre de l'article 13-1 de la directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001, les certificats de libération des lots signés par la personne qualifiée prévue à l'article 13-2 de la même directive, détenus par cet établissement qui assure le suivi de ces lots pour la France, sont reconnus par les autorités françaises. Une copie des certificats de libération des lots accompagne les médicaments expérimentaux.» Art. R. 5124-57-4. - L'établissement pharmaceutique importateur s'assure que les médicaments expérimentaux qu'il importe ont été soumis à des normes de bonnes pratiques de fabrication au moins équivalentes à celles que prévoit l'article L. 5121-5 lorsqu'ils sont importés :« a) D'un Etat non membre de la Communauté européenne et non partie à l'accord sur l'Espace économique européen ;« b) Ou d'un autre Etat membre de la Communauté européenne ou partie à l'accord sur l'Espace économique européen lorsqu'ils ont été fabriqués par un établissement non autorisé au titre de l'article 13.1 de la directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001.» Dans le cas de médicaments de référence bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché dans un Etat non membre de la Communauté européenne ou non partie à l'accord sur l'Espace économique européen, lorsque la documentation attestant que chaque lot de fabrication a été fabriqué selon des normes au moins équivalentes à celles que prévoit l'article L. 5121-5 ne peut être obtenue par l'importateur, une justification du recours à ce médicament et une présentation des éléments pris en compte pour la libération du médicament sont fournies dans la demande d'autorisation mentionnée à l'article L. 1123-8. L'établissement pharmaceutique importateur s'assure que chaque lot de ces médicaments a fait l'objet des analyses, essais ou vérifications nécessaires pour assurer sa qualité.» L'importateur de médicaments expérimentaux s'assure que ceux-ci ont été fabriqués par un fabricant autorisé ou, le cas échéant, notifié aux autorités compétentes de l'Etat dans lequel le fabricant est

installé, et accepté par elles à cette fin.« Dans le cas où le contrôle analytique des médicaments expérimentaux importés n'est pas réalisé en France ou dans la Communauté européenne ou dans l'Espace économique européen, un justificatif est apporté par le promoteur dans la demande d'autorisation mentionnée à l'article L. 1123-8.« Les éléments à prendre en compte lors de l'évaluation des produits en vue de la libération des lots sont décrits dans les bonnes pratiques mentionnées à l'article L. 5121-5.« Art. R. 5124-57-5. - Dans le cas où les fabricants et importateurs de médicaments expérimentaux confient certaines opérations de contrôle de qualité à un laboratoire conformément à l'article R. 5124-47 (2°) , le promoteur de la recherche biomédicale veille à ce que ce laboratoire respecte les éléments relatifs aux médicaments expérimentaux de la demande d'autorisation mentionnée à l'article L. 1123-8 acceptée par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.« Art. R. 5124-57-6. - Pour les médicaments expérimentaux, les documents relatifs à chaque lot sont conservés par l'établissement pharmaceutique qui en assure la fabrication, pendant au moins cinq ans après la fin de l'essai ou l'arrêt anticipé du dernier essai clinique durant lequel le lot a été utilisé.« Les établissements assurant l'importation de médicaments expérimentaux dans les conditions mentionnées aux articles R. 5124-57-3 et R. 5124-57-4 détiennent ces documents et les conservent pendant les mêmes délais.« Lorsque les essais aboutissent à la commercialisation du médicament, les renseignements relatifs aux médicaments expérimentaux sont conservés par le promoteur ou un autre propriétaire des données aussi longtemps que le médicament est autorisé. »

Article 11

Dans la sous-section 2 de la section 1 du chapitre VI du titre II du livre Ier de la partie V du code de la santé publique (dispositions réglementaires), l'article R. 5126-9 est ainsi modifié :I. - Le 2° est ainsi rédigé : « 2° La réalisation des préparations rendues nécessaires par les recherches biomédicales mentionnées à l'article L. 5126-11, y compris la préparation des médicaments expérimentaux mentionnée à l'article L. 5126-5 ».II. - Il est ajouté un septième alinéa ainsi rédigé : « 6° L'importation de médicaments expérimentaux ».III. - Il est ajouté un huitième alinéa ainsi rédigé : « Pour la préparation et l'importation des médicaments expérimentaux mentionnées au 2° et au 6°, les pharmacies à usage intérieur sont soumises aux dispositions des articles R. 5124-57-1 à R. 5124-57-6. »

Article 12

Dans la sous-section 3 de la section 1 du chapitre VI du titre II du livre Ier de la partie V du code de la santé publique (dispositions réglementaires), il est inséré, après le quatrième alinéa de l'article R. 5126-16, un alinéa ainsi rédigé :« 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. Pour la réalisation des préparations hospitalières à partir de matières premières ou de spécialités pharmaceutiques, cette autorisation précise la forme pharmaceutique des préparations hospitalières. Le contenu de cette autorisation est fixé par arrêté du ministre chargé de la santé. »

Article 13

A la section 1 du chapitre III du titre Ier du livre III de la partie V du code de la santé publique (dispositions réglementaires), il est inséré, après le premier alinéa de l'article R. 5313-3, un alinéa ainsi rédigé :« En outre, en ce qui concerne les recherches biomédicales, le rapport d'inspection est tenu à la disposition du promoteur à l'exception des éléments confidentiels et peut être communiqué sur demande motivée au comité de protection des personnes concerné par la recherche, et pour les recherches portant sur le médicament aux autres Etats membres et à l'Agence européenne des médicaments. »

Article 14

A l'article R. 1333-56 du code de la santé publique, les mots : « avec ou sans bénéfice direct pour la personne concernée » sont supprimés.