

**Décision du 3 AVR. 2017** relative à la demande d'autorisation et aux demandes d'autorisation de modifications substantielles d'un établissement de santé pour exercer les activités mentionnées à l'article R4211-53 du code de la santé publique.

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

Vu le règlement européen n° 1394/2007 du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante 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. 4211-9-2 et R. 4211-53 à R. 4211-65 ;

Décide :

Article 1<sup>er</sup> : La demande d'autorisation d'un établissement de santé titulaire d'une autorisation au titre de l'article L.1243-2 du code de la santé publique, pour exercer les activités de fabrication, d'importation, d'exportation et de distribution des médicaments de thérapie innovante définis à l'article 2 du règlement (CE) n°1394/2007 du Parlement et du Conseil du 13 novembre 2007 relatif aux médicaments de thérapie innovante, dans le cadre de recherches mentionnées au premier alinéa de l'article L. 1121-1, est adressée par la personne morale qui sollicite cette autorisation au directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

Elle est accompagnée de l'annexe I à la présente décision dûment remplie et d'un dossier dont la forme et le contenu figurent à l'annexe II à la présente décision.

Article 2 : La demande d'autorisation de modification substantielle des activités autorisées, prévues à l'article R. 4211-58 du code de la santé publique, est adressée au directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, dans les conditions prévues à l'article R. 4211-58. Elle est accompagnée de l'annexe I à la présente décision dûment remplie et d'un dossier dont la forme et le contenu figurent en annexe III à la présente décision.

Article 3 : Les demandes d'autorisation mentionnées aux articles 1<sup>er</sup> et 2 de la présente décision sont adressées à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé par courrier électronique à l'adresse suivante : [insbio1@ansm.sante.fr](mailto:insbio1@ansm.sante.fr) ou par courrier postal à la Direction de l'inspection.

Article 4 : Le directeur de l'inspection est chargé de l'exécution de la présente décision, qui sera publiée sur le site internet de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

Fait, le 3 AVR. 2017

Dr Dominique MARTIN

Directeur général

## ANNEXE I

### INFORMATIONS ADMINISTRATIVES

I. - Informations générales relatives au siège social de l'établissement de santé(\*) (à ne renseigner que dans les cas où le siège social de l'établissement de santé qui sollicite l'autorisation d'exercer les activités est différent de l'établissement de santé où ces activités vont s'exercer).

Etablissement demandeur :

Nom du directeur :

Adresse du siège social :

Numéro de téléphone :

Numéro de fax :

Mél et site internet :

Numéro SIREN :

II. - Informations générales relatives à l'établissement de santé :

Nom de l'établissement de santé :

Adresse :

Numéro de téléphone :

Numéro de fax :

Mél :

Numéro SIRET, le cas échéant, numéro FINESS :

Nom de la personne responsable :

III. - Le cas échéant, informations générales relative au(x) site(s) de l'établissement de santé où les activités sont réalisées.

Pour chaque site, indiquer :

Le cas échéant, nom du site :

Adresse :

Numéro de téléphone :

Numéro de fax :

Mél :

Le cas échéant, indiquer numéro SIRET :

Nom du responsable des activités.

(\*) Structure disposant d'un SIRET.

## ANNEXE II

### DOSSIER DE DEMANDE D'AUTORISATION DES ETABLISSEMENTS DE SANTE EXERCANT LES ACTIVITES DE FABRICATION, D'IMPORTATION, D'EXPORTATION, DE DISTRIBUTION DES MEDICAMENTS DE THERAPIE INNOVANTE EXPERIMENTAUX

- Activité de fabrication
- Activité d'importation
- Activité d'exportation
- Activité de distribution

#### **1. La lettre de demande, signée par la personne morale qui sollicite la demande d'autorisation, précise notamment :**

- a) L'adresse géographique de l'établissement de santé ;
- b) Le numéro de l'autorisation délivrée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé au titre de l'article L1243-2 ;
- c) La ou les activités pour laquelle (ou pour lesquelles) l'établissement de santé et, le cas échéant, le site sollicitent cette autorisation ainsi que, pour les activités de fabrication, d'importation et d'exportation, les opérations pharmaceutiques envisagées ;
- d) La catégorie des médicaments de thérapie innovante expérimentaux (médicament de thérapie cellulaire, médicament de thérapie génique, produit issu de l'ingénierie tissulaire, médicament combiné de thérapie innovante) sur lesquels portent les activités ainsi que la liste des formes pharmaceutiques telles que précisées dans le format européen de l'autorisation de fabrication de médicament figurant dans le document intitulé "*compilation of community procedures on inspections and exchanges information*" disponible sur le site internet de l'agence européenne du médicament (<http://www.ema.europa.eu>).

**2. Une copie du courrier** (et de l'avis de réception l'accompagnant) attestant que le ou les directeurs généraux de l'agence régionale de santé (ARS) où sont implantés les sites de l'établissement de santé ont été informés de la demande d'autorisation de mise en œuvre des activités mentionnées à l'article R. 4211-53 ainsi que, le cas échéant, une copie des observations éventuelles de l'ARS sur la mise en œuvre de telles activités. Un site s'entend comme le lieu géographique où sont exercées les activités sollicitées.

#### **3. Concernant les médicaments de thérapie innovante expérimentaux**

- a) Lorsque l'activité concerne la fabrication :
  - la nature des tissus et cellules entrant dans la composition des médicaments de thérapie innovante ainsi que le mode de conditionnement utilisé (pour le produit issu du prélèvement, intermédiaire ou fini) ;
  - la liste des établissements fournisseurs nationaux ou étrangers de tissus et cellules entrant dans la composition des médicaments ;
- b) Lorsque l'activité concerne l'importation : les pays de provenance.

#### **4. Concernant le personnel :**

- a) Fournir un organigramme fonctionnel permettant d'identifier les rôles et liens hiérarchiques de l'ensemble du personnel de l'établissement et, le cas échéant, du site participant aux activités relatives aux médicaments de thérapie innovante expérimentaux ;
- b) Préciser le nom de la personne responsable (PR) et de la ou des personnes responsables intérimaires (PRI) et fournir les documents les concernant:
  - copie de leur diplôme permettant l'exercice de la médecine ou de la pharmacie ;
  - Justification de l'expérience prévue à l'article R. 4211-55 du code de la santé publique ;
  - Liste des titres et travaux prévue à l'article R. 4211-55 du code de la santé publique ;
  - copie de tout document signé et daté portant désignation de la personne responsable et des personnes responsables intérimaires ;
- c) Préciser le nom du responsable des activités et du ou des responsable(s) intérimaire(s) d'activités, le cas échéant, et fournir les documents les concernant :

- copie de leur diplôme permettant l'exercice de la médecine ou de la pharmacie ;
  - Justification de l'expérience prévue à l'article R. 4211-55 du code de la santé publique ;
  - Liste des titres et travaux prévue à l'article R. 4211-55 du code de la santé publique.
- d) Fournir la liste du personnel, sa qualification ainsi que les missions qui lui sont confiées comprenant une estimation de la quotité en « équivalent temps plein » (ETP) dédiée aux activités portant sur les MTI expérimentaux.

**5. Concernant les locaux :**

Fournir les éléments suivants :

- a) Document (copie du titre de propriété, du bail de location ou de tout autre document officiel) justifiant de la localisation géographique de l'établissement et, le cas échéant, du site ;
- b) Plan de masse de l'établissement et, le cas échéant, du site dans lequel se déroulent la ou les activité(s) sollicitée(s) ;
- c) Plans cotés des locaux (au format A3) précisant :
  - la répartition des activités liées aux MTI expérimentaux dans chaque local et, le cas échéant, les locaux affectés à d'autres activités ;
  - par un fléchage en couleurs, les circuits des personnes, des matières premières, du matériel et des consommables, des produits intermédiaires, des produits finis et des déchets liés aux opérations réalisées ;
  - le cas échéant, les circuits relatifs aux activités à des fins scientifiques ;
  - l'implantation des équipements principaux, y compris le matériel informatique ;
- d) Une note technique indiquant :
  - les éléments essentiels des opérations devant être réalisées dans l'établissement de santé et, le cas échéant, le site ;
  - les conditions de sécurisation des locaux et de la documentation liée aux activités mentionnées à l'article R. 4211-53 du code de la santé publique ;
  - la description détaillée des systèmes de traitement d'air et d'eau, avec les plans correspondants ;
  - le cas échéant, les mesures prévues pour le confinement des organismes génétiquement modifiés ;
  - la description de l'organisation mise en place pour la distribution des médicaments de thérapie innovante expérimentaux.

**6. Concernant le matériel :**

La liste des matériels essentiels nécessaires à l'exercice des opérations envisagées, y compris les équipements informatiques.

Matériels	DESCRIPTION SUCCINCTE DU MATÉRIEL (préciser pour chacun des matériels le nombre)	Matériel dédié	
		OUI	NON*
Hotte à flux laminaire			
Congélateur avec enregistrement de température et alarme	Préciser la température et le nombre		
Matériel de stockage/conservation en azote liquide ou en vapeur d'azote	Préciser la température et le nombre de cuves d'azote		
Incubateur à CO <sub>2</sub> avec enregistrement de température et alarme			
Irradiateur			

Isolateur			
Elutriateur			
Séparateur de cellules			
Poste de sécurité microbiologique (PSM)	Préciser le type de classe		
Lyophilisateur			
Centrifugeuse/ ultracentrifugeuse			
Autoclave	Préciser la température et le nombre		
Autres enceintes thermostatées	Préciser la température		
Système de traitement d'eau			
Système de traitement d'air			
Système centralisé de contrôle pour enregistrement des températures et alarmes			
Autres équipements : balance, bain-marie... (à préciser)			

\* : Si non, préciser avec quelle autre activité le matériel est partagé.

Fournir la liste des systèmes informatisés, notamment le logiciel médico-technique, utilisés pour garantir la traçabilité des produits reçus, fabriqués, importés, distribués ou exportés.

#### 7. Concernant les opérations sous-traitées à des tiers :

ACTIVITÉS/PRESTATIONS sous-traitées	NOM ET ADRESSE du tiers
Fabrication : étape à préciser	
Conservation	
Archivage	
Transport (préciser les étapes sous-traitées)	
Autres : nettoyage, contrôle de la ZAC... (à préciser)	

Pour chacune des opérations sous-traitées, joindre la convention ou le projet de convention conclu (e) entre l'établissement de santé et le sous-traitant.

**8. Concernant le transport :**

Fournir la liste du matériel utilisé pour le transport des médicaments de thérapie innovante expérimentaux:

MATÉRIEL ET ÉQUIPEMENT de transport	TEMPÉRATURE pendant toute l'opération de transport
Container de transport cryogénique	
Réceptacle isotherme	
Véhicule à compartiments à température dirigée	
Autres (à préciser)	

Fournir une description succincte de l'organisation mise en place pour assurer le transport des médicaments de thérapie innovante expérimentaux notamment les mesures permettant de du respect des délais de transport et de la chaîne du froid, le cas échéant, ainsi que les modalités de recours à un sous-traitant.

**9. Concernant la documentation :**

- Fournir la liste des procédures relatives aux activités réalisées au sein de l'établissement de santé et, le cas échéant, du site (ne pas joindre la copie des procédures).
- Fournir les éléments permettant de justifier que les moyens mis en œuvre (locaux, équipement...) sont adaptés à l'activité envisagée, dans le respect des bonnes pratiques en vigueur et notamment ceux mis en place pour la prévention des contaminations croisées entre différents produits et lorsque des activités à finalité thérapeutique et à finalité scientifique sont réalisées dans les mêmes locaux.

## ANNEXE III

### DOSSIER DE DEMANDE D'AUTORISATION PREALABLE RELATIVE AUX MODIFICATIONS SUBSTANTIELLES DES ACTIVITES AUTORISEES

#### TYPE DE MODIFICATION SUBSTANTIELLE

Numéro d'autorisation d'activité :.....

- Nouvelle activité, parmi celles mentionnées à l'article L. 4211-9-2
- Fabrication ou Importation d'une nouvelle catégorie de médicaments de thérapie innovante expérimentaux
- Fabrication ou Importation d'une nouvelle forme pharmaceutique ou d'un nouveau produit pharmaceutique non mentionné dans l'autorisation en vigueur ;
- Mise en œuvre d'une nouvelle opération pharmaceutique de fabrication ou d'importation
- Création de locaux dans lesquels sont réalisées des opérations pharmaceutiques de fabrication, d'importation ou de stockage (incluant l'extension du périmètre de l'établissement ayant une incidence sur les conditions de réalisation des activités)
- Suppression de locaux dans lesquels sont réalisées des opérations de production et de contrôle de la qualité.

#### I.- Informations générales requises pour tout type de modification substantielle

1. Lettre de demande signée par la personne morale qui sollicite l'autorisation de modification.
2. Le dossier de demande :
  - a) précise la nature de la ou des modifications envisagées ;
  - b) comprend une note technique décrivant les conséquences des modifications sur l'activité et les opérations qui sont réalisées au sein de l'établissement et, le cas échéant, du site, notamment leur impact sur les locaux, le matériel et l'équipement, le personnel, et leur flux.  
Cette note doit permettre de justifier que les moyens mis en œuvre seront adaptés à la modification envisagée, dans le respect des bonnes pratiques en vigueur et notamment ceux mis en place pour la prévention des contaminations croisées entre les différents produits et lorsque des activités à finalité thérapeutique et à finalité scientifique sont réalisées dans les mêmes locaux ;
  - c) comporte le calendrier prévisionnel de mise en œuvre de la modification sollicitée (par exemple date d'engagement des travaux, phases de qualification et de validation) ;
  - d) contient, le cas échéant, les dispositions prévues pour le confinement des organismes génétiquement modifiés.

#### II.- Informations supplémentaires requises selon le type de modification

##### 1. Modification relative à une nouvelle activité :

En cas de demande d'autorisation d'une activité supplémentaire (fabrication, importation, exportation, distribution), préciser :

- a) La nature des tissus et/ ou des cellules entrant dans la composition du médicament de thérapie innovante expérimentaux ;
- b) Le plan détaillé et côté et la superficie des locaux concernés, avant et après modification, sur lesquels devront apparaître :

-la répartition des activités y compris la nouvelle activité sollicitée dans les locaux et, le cas échéant, les locaux affectés à d'autres activités :

-par un fléchage couleur, les circuits des personnes, des matières premières, du matériel et des consommables, des produits intermédiaires, des produits finis et des déchets liés aux opérations réalisées;

- le cas échéant, les circuits relatifs aux activités à des fins scientifiques ;
- l'implantation et la liste des équipements principaux, y compris le matériel informatique ;
- c) Une note technique indiquant :
  - les éléments essentiels des opérations devant être réalisés dans l'établissement et, le cas échéant, le site ;
  - les conditions de sécurisation des locaux et de la documentation liée aux activités mentionnées à l'article R. 4211-53 du code de la santé publique.

## 2. Modifications relatives à :

- la fabrication ou l'importation d'une nouvelle catégorie de médicaments de thérapie innovante expérimentaux ;
- la fabrication ou importation d'une nouvelle forme pharmaceutique ;
- la mise en œuvre d'une nouvelle opération pharmaceutique de fabrication ou d'importation.

- a) Préciser la nouvelle catégorie de médicament concerné (médicament de thérapie cellulaire, médicament de thérapie génique, produit issu de l'ingénierie tissulaire, médicament combiné de thérapie innovante).
- b) Préciser la liste des opérations pharmaceutiques et des formes pharmaceutiques concernées telles que précisées dans le format européen de l'autorisation de fabrication de médicament figurant dans le document intitulé "*compilation of community procedures on inspections and exchanges information*" disponible sur le site internet de l'agence européenne du médicament (<http://www.ema.europa.eu>).
- c) Si ces modifications entraînent une création des locaux, renseigner le point 3.

## 3. Création de locaux dans lesquels sont réalisées des opérations pharmaceutiques de fabrication, d'importation ou de stockage

Fournir les éléments suivants :

- a) Un document (copie du titre de propriété, du bail de location ou de tout autre document officiel) justifiant de la localisation géographique de l'établissement ou de l'organisme et, le cas échéant, du site ;
- b) Un plan de masse de l'établissement ou de l'organisme et, le cas échéant, du site dans lequel se déroulent la ou les activités ;
- c) Le plan détaillé et côté et la superficie des locaux précisant :
  - la nouvelle répartition des activités dans les locaux et, le cas échéant, les locaux affectés à d'autres activités ;
  - par un fléchage en couleurs, les circuits des personnes, des matières premières, du matériel et des consommables, des produits intermédiaires, des produits finis et des déchets liés aux opérations réalisées;
  - le cas échéant, les circuits relatifs aux activités à des fins scientifiques ;
  - l'implantation et la liste des équipements principaux, y compris le matériel informatique ;
- d) Une note technique indiquant :
  - les éléments essentiels des opérations devant être réalisées dans l'établissement ou l'organisme et, le cas échéant, le site ;
  - les conditions de sécurisation des locaux et de la documentation liée aux activités mentionnées à l'article R. 4211-53 du code de la santé publique ;
  - le cas échéant, la description détaillée des systèmes de traitement d'air et d'eau, avec les plans correspondants ;
  - le cas échéant, les dispositions prévues pour le confinement des organismes génétiquement modifiés.

## 4. Suppression de locaux dans lesquels sont réalisées des opérations de fabrication et de contrôle de la qualité.

Fournir le plan détaillé et la superficie des locaux tenant compte de la suppression envisagée et précisant :

- la nouvelle répartition des activités dans les locaux et, le cas échéant, les locaux affectés à d'autres activités ;



- par un fléchage en couleurs, les circuits des personnes, des matières premières, du matériel et des consommables, des produits intermédiaires, des produits finis et des déchets liés aux opérations réalisées;
- l'implantation des équipements principaux, y compris le matériel informatique ;
- le cas échéant, les circuits relatifs aux activités à des fins scientifiques.