



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE
PHARMACIE
RABAT



Année : 2022

Mémoire n° : MM562022

LES MÉDICAMENTS RADIOPHARMACEUTIQUES PRODUITS DU CYCLOTRON : ENTRE EXIGENCES OPPOSABLES ET CONTRAINTES PRATIQUES

Mémoire présenté et soutenu publiquement le : 18 juillet 2022

par : **M. FAOUZI Rabii**
Né le 31 janvier 1977 à Rabat

Pour l'obtention du diplôme de :

Master spécialisé en sciences radiopharmaceutiques

Mots clés : médicament radiopharmaceutique, cyclotron, exigences opposables, contraintes pratiques

Membres du jury :

Pr. M. A. FAOUZI
Professeur de pharmacologie
Pr. M. AIT EL CADI
Professeur de toxicologie
Dr. B. ZOUBIR
Radiopharmacien
Mme. R. ELGAMOSSI
Membre associé

Président
Rapporteur
Juge
Juge

REMERCIEMENTS

J'ai le grand plaisir d'adresser mes sincères remerciements à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réussite de cette formation, notamment

Les organisateurs de ce Master par alternance entre :

- **La FMPR** : représentée par Pr ADNAOUI M. (Doyen), avec tout son staff administratif, technique, et surtout enseignant pour la richesse et la qualité de leur enseignement ;
- **Le CNESTEN** : représenté par Dr BOUTALEB N. (coordinatrice), avec tout son staff administratif, technique et enseignant, pour leur contribution active et efficace dans l'aboutissement de cette formation ; et

Avec l'appui technique et le financement de L'AIEA.

Egalement les sites de stage et de collecte des données, notamment :

- **L'AMSSNuR** : représentée par Mme ELGAMOUCSSI R., M. TAHIRI Z. et Mme BOUTAYEB S. ; pour leur accueil, leur professionnalisme et leur transparence ;
- **La DMP** : représentée par Pr MEDDAH B. (directrice), et son staff représenté essentiellement par Dr HAOUACH I., Dr HAKKOU L., Dr BENSLAOUI B. et Dr AGRA L., pour leur disponibilité, leur accueil, et leur partage ;
- **L'EPI CYCLOPHARMA** : représenté par Dr ZOUBIR B. (Pharmacien responsable), pour sa disponibilité et son partage inconditionnel ; et
- **L'EPI RIM PHARMA** : représenté par M. HOUBACHI Y., pour son amabilité.

Résumé (IMRaD)

Du fait de leur nature radioactive, les médicaments radiopharmaceutiques (MRP) sont soumis à une **double exigence législative** : celle des médicaments (tels que définis par la **loi n° 17-04**) et celle des radioéléments (tels que définis par la **loi n° 142-12**), avec pour conséquence un double référentiel législatif, réglementaire et normatif, ainsi que des contraintes spécifiques à toutes les étapes de leur circuit.

Notre présent travail de recherche est une étude qualitative rétrospective basée sur l'évaluation de l'applicabilité des exigences législatives, réglementaires et normatives en vigueur au niveau de deux unités industrielles de production des MRP par cyclotron, depuis leur fabrication industrielle jusqu'à leur mise à disposition aux « clients ». Et pour la collecte des données nécessaires, on utilisera trois techniques d'informations, à savoir : les entretiens semi-dirigés sur sites (à travers des grilles de collecte et d'entretien élaborées à cet effet), l'observation sur sites ; et l'analyse de la revue documentaire sur site.

Par ailleurs, l'exposition des résultats de notre étude s'est basée sur la lecture transversale de l'ensemble des textes législatifs, réglementaires et normatifs **applicables à l'activité de production et de commercialisation des MRP produits par cyclotron**.

Cependant, l'analyse des résultats issus de l'exploitation de la grille de collecte au niveau les laboratoires CYCLOPHARMA, nous a permis de constater des **niveaux d'applicabilité des exigences en vigueur très satisfaisants**, allant de 71.43% pour la production jusqu'à 100% pour les locaux et équipements, le contrôle de la qualité et libération des lots, les activités externalisées, les réclamations et auto-inspection, et la radioprotection.

Enfin, ce travail de recherche nous a permis également de conclure sur des recommandations d'actions pour l'amélioration qui s'imposent en vue de renforcer la qualité des services rendus par l'Administration et de la sécurité des prestations offertes.

Mots clés : médicament radiopharmaceutique, cyclotron, exigences opposables, contraintes pratiques

Abstract (IMRaD)

Due to their radioactive nature, radiopharmaceuticals drug (RPDs) are subject to a **double legislative requirement**: that of drugs (as defined by **law no. 17-04**) and that of radioelement (as defined by **law no. 142-12**), resulting in a double legislative, regulatory and normative reference, as well as specific constraints at all stages of their circuit.

Our present research work is a retrospective qualitative study based on the evaluation of the applicability of the legislative, regulatory and normative requirements in force at the level of two industrial production units of RPDs by cyclotron, from their industrial manufacture to their implementation. available to “customers”. And to collect the necessary data, three information techniques will be used, namely: semi-directed interviews on sites (through collection and interview grids developed for this purpose), on-site observation; and analysis of the on-site documentary review.

In addition, the presentation of the results of our study was based on the transversal reading of all the legislative, regulatory and normative texts **applicable to the activity of production and marketing of RPDs produced by cyclotron**.

However, the analysis of the results resulting from the exploitation of the collection grid at the level of the CYCLOPHARMA laboratories, enabled us to note **very satisfactory levels of applicability of the requirements in force**, ranging from 71.43% for production up to 100% for premises and equipment, quality control and batch release, outsourced activities, complaints and self-inspection, and radiation protection.

Finally, this research work has also enabled us to conclude on recommendations for action for the improvement that are necessary in order to strengthen the quality of the services provided by the Administration and the security of the services offered.

Keywords: radiopharmaceutical drug, cyclotron, enforceable requirements, practical constraints

ملخص

بسبب طبيعتها المشعة ، تخضع الأدوية المشعة لشروط تشريعية مزدوجة : شروط الأدوية (كما هو محدد في القانون رقم 04-17) وتلك الخاصة بالعناصر المشعة (على النحو المحدد في القانون رقم 12-142) ، مما يؤدي إلى مرجعية تشريعية وتنظيمية ومعيارية مزدوجة ، فضلاً عن قيود محددة في جميع مراحل تدبيرها.

إن عملنا البحثي الحالي عبارة عن دراسة نوعية بأثر رجعي يستند إلى تقييم قابلية تطبيق المتطلبات التشريعية والتنظيمية والمعيارية السارية على مستوى وحدتين من وحدات الإنتاج الصناعي للأدوية المشعة بواسطة السيكلوترون ، من تصنيعها الصيدلاني إلى تقديمها لـ " العملاء". ولتجميع البيانات اللازمة، سيتم استخدام ثلاث تقنيات معلوماتية، وهي: المقابلات شبه الموجهة في المواقع (من خلال شبكات التجميع والمقابلات التي تم تطويرها لهذا الغرض)، والمراقبة في الموقع؛ وتحليل المراجعة الوثائقية في الموقع.

بالإضافة إلى ذلك ، استند عرض نتائج دراستنا على قراءة مستعرضة لجميع النصوص التشريعية والتنظيمية والمعيارية المطبقة على نشاط إنتاج وتسويق الأدوية المشعة التي ينتجها السيكلوترون.

ومع ذلك، فإن تحليل النتائج الناتجة عن استغلال شبكة التجميع على مستوى مختبرات CYCLOPHARMA ، مكننا من ملاحظة مستويات مرضية للغاية من قابلية تطبيق المتطلبات السارية ، والتي تتراوح من 71.43٪ في مرحلة الإنتاج إلى 100٪ فيما يخص المباني والمعدات ومراقبة الجودة والإفراج عن الدفوعات وأنشطة الاستعانة بمصادر خارجية والشكاوى والتفتيش الذاتي والحماية من الإشعاع.

و أخيرًا ، أتاح لنا هذا العمل البحثي أيضًا الانتهاء بتوصيات متعلقة بإجراءات التحسين الضرورية من أجل تعزيز جودة الخدمات التي تقدمها الإدارة وأمن الخدمات المقدمة.

الكلمات المفتاحية : عقار صيدلاني إشعاعي ، سيكلوترون ، شروط التنفيذ ، قيود عملية

Figures et Tableaux

Titre de la figure ou du tableau	Page
Figure n° 1 : Les voies de production des médicaments radiopharmaceutiques	7
Tableau I : Synthèse de l'ensemble des textes opposables aux médicaments radiopharmaceutiques produits par cyclotron	28
Figure n° 2 : Schéma du circuit de traitement d'une demande d'autorisation à l'AMSSNuR	29
Figure n° 3 : Schéma du circuit de traitement des dossiers de demande d'AMM à la DMP	32
Figure n° 4 : Principales étapes de production du ^{18}F -FDG par CYCLOPHARMA	37
Figure n° 5 : Principales étapes de la synthèse du ^{18}F -FMC par CYCLOPHARMA	38
Figure n° 6 : Représentation graphique des résultats des niveaux d'applicabilité des exigences chez CYCLOPHARMA	39
Tableau II : Résultats des niveaux d'applicabilité des exigences au niveau de CYCLOPHARMA	39

Acronymes

AIEA	Agence internationale de l'énergie atomique
AMM	Autorisation de mise sur le marché
AMO	Assurance maladie obligatoire
AMSSNuR	Agence marocaine de sûreté et de sécurité nucléaires et radiologiques
ANAM	Agence nationale d'assurance maladie
CAPM	Centre antipoison et de pharmacovigilance du Maroc
CIPR	Commission internationale de protection radiologique
CNOP	Conseil national de l'ordre des pharmaciens
CNRP	Centre national de radioprotection
CQ	Contrôle de la qualité
CSU	Couverture sanitaire universelle
CTD	Commun technical document
DMP	Direction des médicaments et de la pharmacie
EMA	European medicines agency
EPI	Etablissement pharmaceutique industriel
LNCM	Laboratoire national de contrôle des médicaments
MARR	Mesures additionnelles de réduction du risque
MRP	Médicament radiopharmaceutique
PAE	Prêt à l'emploi
PET	Positron emission tomographie
PGR	Plan de gestion des risques
PH	Prix hospitalier
PPV	Prix public de vente
PRP	Produit radiopharmaceutique
PUI	Pharmacie à usage intérieur
QP	Qualification de performance
SGG	Secrétariat général du gouvernement
SRI	Source de rayonnement ionisant

SOMMAIRE

Liste des tableaux et figures

Acronymes

Résumé

	Page
INTRODUCTION	1
1- Définition du problème (état des connaissances)	2
2- Pertinence de l'étude de recherche	3
3- Objectifs et hypothèses de recherche	4
Partie I : MEDICAMENTS RADIOPHARMACEUTIQUES PRODUITS DU CYCLOTRON AU MAROC	5
A1- Définition des médicaments radiopharmaceutiques	6
A2- Cadre législatif et réglementaire national	9
A3- Production des médicaments radiopharmaceutiques produits du cyclotron au Maroc	11
A3-1 : Bonnes pratiques de fabrication	11
A3-2 : Cyclotrons	12
A3-3 : Contrôles de la qualité et libération des lots	13
A3-4 : Commercialisation et distribution des médicaments radiopharmaceutiques	14
A3-5 : Suivi post – AMM	16
A4- Particularités des médicaments radiopharmaceutiques	17
A4-1 : Autorisations	17
A4-2 : Radioprotection	18
Partie II : MATERIEL ET METHODES	21
B1- Design de l'étude	22
B2- Population cible et échantillonnage	22
B3- Collecte des données	22
B4- Plan d'analyse des données	22
B5- Considérations éthiques	23
Partie III : RESULTATS DE L'ETUDE	24
C1- Textes opposables	25
C1-1 : Réglementation relative aux radioéléments	25
C1-2 : Réglementation relative aux médicaments	31
C2- Applicabilité des textes opposables	35
C2-1 : Les établissements pharmaceutiques industriels au Maroc	35
C2-2 : Le Fluor-18, radioélément d'excellence	37
C2-3 : Les niveaux d'applicabilité des exigences	38
Partie IV : DISCUSSION ET PROPOSITION D' ACTIONS D' AMELIORATION	40
D1- Textes opposables	41
D2- Résultats de l'évaluation des niveaux d'applicabilité des exigences opposables	48
D3- Recommandations d'actions pour l'amélioration	49
Références bibliographiques	
Annexes	

INTRODUCTION

Le « médicament radiopharmaceutique » (MRP) est défini comme « un médicament dont le principe actif est basé sur les propriétés de l'émission radioactive d'un radioélément ».

Du fait de leur nature radioactive, les médicaments radiopharmaceutiques sont soumis à une **double exigence législative** : celle des médicaments (tels que définis par la **loi n° 17-04**) et celle des radioéléments (tels que définis par la **loi n° 142-12**), avec pour conséquence un double référentiel législatif, réglementaire et normatif, ainsi que des contraintes spécifiques à toutes les étapes de leur circuit.

Notre étude a pour objectifs de :

- Aborder l'industrie des médicaments radiopharmaceutiques au Maroc, en étudiant, pour chaque étape, les exigences législatives et réglementaires liées à la nature de ces produits ;
- faire le point sur les contraintes pratiques relatives à l'application de la législation du médicament aux radiopharmaceutiques au Maroc.

1- Définition du problème (Etat des connaissances) :

Au Maroc, deux établissements pharmaceutiques industriels (EPI) sont autorisés pour **fabriquer et commercialiser** des MRP produits par des **cyclotrons**. Soumis à une double exigence législative, ces EPI produisant des radioéléments artificiels doivent respecter à la fois :

- les exigences du dossier d'autorisation de mise sur le marché (AMM) des médicaments : personnelle et non transférable, cette autorisation est soumise à un renouvellement quinquennal sur demande du titulaire de l'AMM, tel que définit par la **loi n°17-04 de 2006 portant code du médicament et de la pharmacie** ;
- les exigences de radioprotection tout au long de leur cycle de vie, depuis leur fabrication jusqu'à leur administration, couvrant les travailleurs selon leur classification et les limites de leur exposition professionnelle, le patient, et l'environnement), conformément aux **différentes dispositions, notamment la loi n° 142-12 de 2014 relative à la sûreté et à la sécurité nucléaires et radiologiques, et à la création de l'AMSSNuR**. Cette législation, qui vient remplacer progressivement celle de la loi n°005-71, définit également les trois principes de radioprotection, à savoir : la justification, l'optimisation et la limitation de toutes les activités exposant aux effets des rayonnements ionisants.

2- Pertinence de l'étude de recherche :

Confrontés à l'obligation de répondre aux différentes exigences législatives précitées, ces EPI doivent collaborer avec **deux départements** différents :

- Ministère de la Santé et de la protection sociale ; à travers principalement sa direction des médicaments et de la pharmacie (DMP), et son centre national de radioprotection (CNRP); et
- l'Agence Nationale de sûreté et de sécurité nucléaires et radiologiques (AMSSNuR),

et qui fonctionnent selon des procédures très différentes, pesant lourdement sur la productivité et les performances de ces EPI.

Ainsi, les principales questions de notre recherche sont les suivantes :

- Quel est le niveau d'applicabilité des exigences législatives relatives aux médicaments radiopharmaceutiques ?
- Quelles sont les contraintes administratives et techniques rencontrées pour la mise en œuvre de ces exigences législatives ?
- Quelle est l'impact de la collaboration interdépartementale nécessaire pour résoudre ces contraintes qui pèsent lourdement sur les performances de ces EPI ?

3- Objectifs et hypothèses de recherche :

➤ Objectifs de l'étude :

L'objectif général de notre recherche consiste à étudier l'applicabilité des exigences législatives, réglementaires et normatives en vigueur pour la production des MRP issus des cyclotrons au Maroc.

Quant aux objectifs spécifiques de notre recherche, ils sont énumérés comme suit :

- Identifier le degré d'application des différentes exigences opposables par les EPI ;
- Etudier la cohérence et l'exhaustivité de ces exigences par rapport à celles internationales ;
- Identifier les différentes contraintes rencontrées par les EPI pour se conformer aux exigences en vigueur (notamment celles relatives à l'élaboration et à la mise en œuvre du PGR) ;
- Analyser les mesures prises pour surmonter ces contraintes ;
- Analyser et mesurer l'impact de la collaboration entre le MSPS et l'AMSSNuR sur l'amélioration de la prise en charge des malades admis au niveau des services de médecine nucléaire ;
- Proposer des recommandations d'amélioration.

➤ Hypothèses de recherche

Les hypothèses de recherche sont :

H1 : Les exigences législatives, réglementaires et normatives opposables pour la production des MRP par cyclotron sont partiellement ou complètement applicables par les EPI ;

H2 : Les différentes contraintes administratives et techniques rencontrées pendant la fabrication, la commercialisation et l'utilisation de ces MRP sont facilement surmontables à travers des mesures adaptées, validées et approuvées ;

H3 : La collaboration interdépartementale (DMP et AMSSNuR) est capable d'apporter les solutions nécessaires pour alléger les procédures appliquées, tout en assurant le respect de la qualité et de la sécurité exigées.

PARTIE I:
MEDICAMENTS
RADIOPHARMACEUTIQUES
PRODUITS DU CYCLOTRON
AU MAROC

A1- Définition des médicaments radiopharmaceutiques (MRP) [1]

Aux termes de la loi n° 17-04 portant code du médicament et de la pharmacie, notamment l'alinéa 9 de son article 2 ; le médicament radiopharmaceutique (MRP) est défini comme : « *tout médicament contenant un ou plusieurs isotopes radioactifs, dénommés radionucléides, incorporés à des fins médicales sous forme de* (voir figure 1):

- **Générateur** : qui désigne « *tout système contenant un radionucléide parent déterminé, servant à la production d'un radionucléide de filiation obtenu par élution ou par toute méthode, et utilisé dans un médicament radiopharmaceutique* » ;
- **Trousse** : qui désigne « *toute préparation qui doit être reconstituée ou combinée avec des radionucléides dans le médicament produit radiopharmaceutique final* » ;
- **Précurseur** : qui désigne « *tout autre radionucléide produit pour le marquage radioactif d'une autre substance avant administration* ».

Par ailleurs, ces MRP, utilisés en médecine nucléaire, se présentent sous forme de **sources non scellées** destinées à être administrées au patient (par voie parentérale, orale ou pulmonaire) à des radioactivités variables selon l'indication, l'âge et le poids du patient, dans un but diagnostique et/ou thérapeutique. On en distingue **deux grandes classes** : [2]

- Les **spécialités pharmaceutiques prêtes à l'emploi**, qui ne nécessitent qu'une étape de conditionnement unitaire, le cas échéant, avant administration au patient (**objets de notre étude**);
- Les **préparations hospitalières**, nécessitant une préparation extemporanée par l'unité de la radiopharmacie rattachée à la PUI. Elles sont préparées à partir d'un vecteur dit « froid », également appelé « **trousse radiopharmaceutique** » et d'un radionucléide. Ce dernier est obtenu par élution (remise en solution d'une substance précédemment concentrée par adsorption) dans un **générateur** (dans la plupart des cas, un générateur Molybdène-99/Technétium-99 métastable), sinon sous forme de précurseur radioactif (cas de l'OCTREOSCAN[®], où le pentetrotide, analogue de la somatostatine, est marqué à l'Indium-111 avant administration au patient).

La **figure 1** résume les différentes voies permettant d'obtenir un MRP à partir d'un radionucléide :

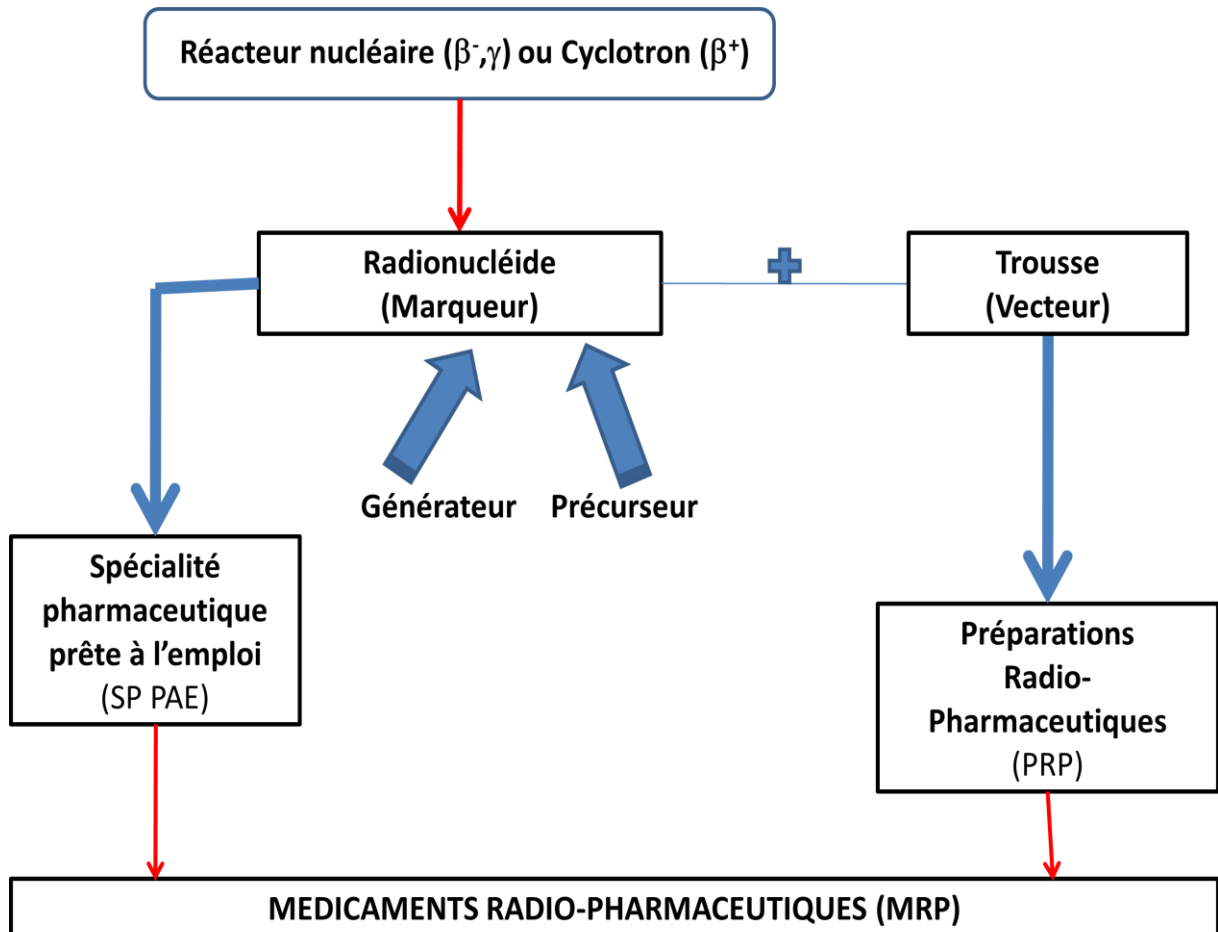


Figure 1 : Les voies de production des médicaments radiopharmaceutiques (conception personnelle)

Aussi, la **Pharmacopée européenne** [3] définit les **préparations radiopharmaceutiques** comme des « *préparations contenant un ou plusieurs radionucléides* ». Ces **derniers** étant des nucléides radioactifs, ils se transforment spontanément en d'autres nucléides.

Et chaque radionucléide est caractérisé par :

- une période invariable, exprimée en unité de temps ;
- la nature et l'énergie de son ou de ses rayonnements, exprimée en électronvolts (eV), kiloélectronvolts (keV) ou mégaélectronvolts (MeV).

Cependant, cette Pharmacopée Européenne donne également les définitions suivantes :

- **Nucléide** : espèce atomique caractérisée par le nombre de protons et de neutrons contenus dans son noyau et par l'état énergétique de son noyau ;
- **Isotopes d'un élément** : nucléides ayant le même numéro atomique, mais des nombres de masse différents ;
- **Source radioactive** : matériau radioactif utilisé pour sa propriété d'émettre des rayonnements ionisants ;
- **Source non scellée** : source radioactive prévue pour être utilisée de telle façon que la substance radioactive se trouve en contact immédiat avec le milieu environnant. Dans une source non scellée, la matière radioactive est directement accessible. Il est généralement admis qu'elle peut être soumise à des manipulations physiques ou chimiques au cours desquelles elle peut être transférée d'un récipient dans un autre. Les préparations radiopharmaceutiques entrent dans cette catégorie ;
- **Radioactivité (ou activité) d'une préparation** : nombre de désintégrations ou transformations nucléaires se produisant par unité de temps. Les quantités de radioactivité dans le Système International sont exprimées en becquerel (Bq) correspondant à une transformation nucléaire par seconde.

Enfin, devant être conformes à la Pharmacopée en vigueur, la plupart des MRP utilisés actuellement font l'objet d'une monographie qui détermine, pour chaque produit, des normes de qualité à respecter.

A2- Cadre législatif et réglementaire national

La radiopharmacie et la préparation des médicaments radiopharmaceutiques (MRP) sont soumises à une **double réglementation** : celle qui régit le « médicament » dont l'autorité compétente est la DMP (Direction des Médicaments et de la Pharmacie) au Ministère de la santé et de la protection sociale, et celle qui régit les « radionucléides » dont l'autorité compétente est l'AMSSNuR (Agence Nationale de Sûreté et de Sécurité Nucléaires et Radiologiques).

A2-1 : MRP en tant que « médicament » : [1,4,5]

Au Maroc, les dispositions de la loi n° 17-04 portant code du médicament et de la pharmacie et de ses textes d'application, et apposées aux MRP, définissent clairement que leur fabrication, leur distribution et leur vente relèvent du **monopole pharmaceutique**.

Ainsi, la fabrication, l'importation, l'exportation et la vente en gros de ces MRP ne peuvent être effectuées que par des établissements pharmaceutiques industriels (**article 19** de la loi n° 17-04 précitée). Par ailleurs, leur fabrication doit être effectuée dans le respect des règles de bonnes pratiques de fabrication et de distribution en vigueur (**article 20** de la loi n° 17-04 précitée). Enfin, ces MRP doivent être conformes à la Pharmacopée en vigueur (**article 5** de la loi n° 17-04 précitée).

Enfin, leur commercialisation est soumise à une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) délivrée par la Direction des médicaments et de la pharmacie (DMP) du Ministère de la santé et de la protection sociale. Toutefois, l'**article 3** du **décret n° 2-14-841** traite la particularité de ces MRP en détaillant la composition de leur dossier d'AMM. A ce titre, la DMP est chargée de :

- Evaluer les dossiers de demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM), de modifications d'AMM, d'autorisation spécifique, d'autorisation relative aux recherches impliquant la personne humaine, en collaboration avec les directions concernées ;
- Surveiller en continu, les effets indésirables des médicaments et des recherches impliquant la personne humaine et, le cas échéant, gérer les signaux, les dossiers à risques élevés, ainsi que les situations à risque élevé et les situations de ruptures de stock, en collaboration notamment avec le centre antipoison et de pharmacovigilance du Maroc (CAPM), et l'inspection générale de la santé ;
- Evaluer les plans de gestion des risques (PGR) et les mesures additionnelles de réduction du risque (MARR) ;
- Evaluer les demandes d'autorisation, et les demandes de visa de publicité des spécialités pharmaceutiques à destination des professionnels de santé et du grand public et les programmes d'apprentissage.

A2-2 : MRP en tant que « radioélément » : [6,7,8]

La réglementation en vigueur est issue des travaux élaborés par des organisations internationales, notamment : l'Agence Internationale de l'Energie Atomique (AIEA), et la Commission Internationale de Protection Radiologique (CIPR). Les principes généraux de la protection contre les rayonnements ionisants concernent les travailleurs, le public et l'environnement.

En effet, les radiations ionisantes ne peuvent être utilisées sur le corps humain qu'à des fins exclusivement médicales ; et les dispositions de la **loi n° 005-71** et de son **décret d'application n° 2-97-30** relative à la protection contre les rayonnements ionisants traitent notamment :

- de la classification des travailleurs,
- des limites d'exposition professionnelle, et
- des mesures d'ordre administratif, technique et médical.

Par ailleurs, et depuis 2014, date de création de l'Agence Marocaine de Sûreté et de Sécurité Nucléaires et Radiologiques (AMSSNuR) en vertu de la **loi n° 141-12**, la réglementation et le contrôle des activités mettant en jeu des sources de rayonnements ionisants (SRI) a été confiée à cet établissement public à caractère stratégique, placé sous la tutelle du Chef du gouvernement.

Ainsi, cette nouvelle loi n° 142-12 relative à la sûreté et à la sécurité nucléaires et radiologiques et à la création de l'AMSSNuR, est **entrée en vigueur un an après la publication dans le bulletin officiel (BO) des dispositions réglementaires prises pour l'application du Titre III de cette loi, pour abroger**, entre autres, les dispositions de la loi n° 005-71 relative à la protection contre les rayonnements ionisants (**article 186** de la loi 142-12 précitée).

Aussi, ont été transférées à l'Agence, à la date d'entrée en vigueur de la loi n° 142-12, les attributions exercées par les départements de la santé et de l'énergie, relevant désormais des missions de l'Agence, notamment en matière : d'autorisations, de déclarations, d'agrément, d'homologations, d'inspections et de contrôles (**article 182** de la loi n° 142-12 précitée).

Enfin, avec l'élargissement du champ de compétence de l'AMSSNuR pour la délivrance d'autorisation à des fournisseurs de sources dans le domaine médical, elle va disposer d'une vue globale sur l'ensemble de la chaîne des produits de santé contenant des radionucléides, depuis leur fabrication, jusqu'à leur utilisation.

A3- Production des MRP par cyclotron au Maroc :

On tentera d'aborder dans cette partie les principales étapes clés de production des médicaments radiopharmaceutiques par les cyclotrons, de sa fabrication industrielle jusqu'à sa commercialisation et son élimination.

A3-1 : Bonnes pratiques de fabrication (BPF) [9]

La fabrication des MRP est réservée aux EPI autorisés par les instances nationales compétentes, à savoir : le Ministère de la santé et de la protection sociale (MSPS), et l'Agence Nationale de Sûreté et de Sécurité Nucléaires et Radiologiques (AMSSNuR). Actuellement, deux établissements pharmaceutiques industriels assurent la fabrication, la vente et la distribution des **MRP produits par cyclotron** au Maroc.

Par ailleurs, ces EPI doivent fonctionner et fabriquer les MRP dans le respect strict des règles de **bonnes pratiques de fabrication (BPF)** en vigueur. En effet, la fabrication des médicaments radiopharmaceutiques (MRP) doit être entreprise conformément aux principes énoncés dans le « Guide des bonnes pratiques de fabrication » des médicaments (BPF). Ce dernier comporte 9 chapitres dans lesquels des lignes directrices sont édictées pour les fabricants des médicaments, en termes de :

- 1- Gestion de la qualité ;
- 2- Personnel ;
- 3- Locaux et Matériel ;
- 4- Documentation ;
- 5- Production ;
- 6- Contrôle de qualité ;
- 7- Sous – traitance ;
- 8- Réclamations et rappels de médicaments ; et
- 9- Auto-inspections.

Ainsi, le fabricant de la forme finale des MRP décrit et justifie les étapes de fabrication de la substance active et du médicament final, notamment la partie (I ou II) des BPF qui s'applique aux étapes de traitement/fabrication concernées.

Toutefois, les MRP destinés à être administrés par voie parentérale doivent satisfaire aux exigences de stérilité applicables aux médicaments parentéraux et, lorsqu'il y a lieu, aux conditions de travail aseptiques fixées pour la fabrication des médicaments stériles. Aussi, les spécifications et les procédures relatives aux essais de contrôle de la qualité des MRP les plus couramment utilisés sont précisées dans la Pharmacopée européenne ou dans l'autorisation de mise sur le marché. Il est important que les données de contrôle continu des locaux et des processus soient rigoureusement enregistrées et évaluées et fassent partie intégrante du processus de libération.

A3-2 : Le Cyclotron [10,11,12]

Les cyclotrons sont des accélérateurs de particules utilisés pour produire des radionucléides à différentes fins, notamment la recherche et la production de médicaments appelés « médicaments radiopharmaceutiques ». L'utilisation des cyclotrons a permis d'accroître la production des radiopharmaceutiques et de rendre le traitement du cancer plus accessible dans le monde entier. Au cours de la dernière décennie, la technologie des cyclotrons s'est répandue rapidement. Contrairement aux réacteurs de recherche nucléaire traditionnellement utilisés pour produire des radiopharmaceutiques, les cyclotrons n'utilisent pas de source radioactive. Ils sont plus faciles à installer et à utiliser et **peuvent être installés directement dans des hôpitaux**.

Ainsi, l'AIEA détient une base de données de cyclotrons pour la production de radionucléides (accessible sur leur site officiel), complétée par un rapport de JALILIAN, co-auteur d'un rapport récent de l'AIEA (n°4, publié en 2021) intitulé : « *Alternative Radionuclide Production with a Cyclotron* (le cyclotron, autre moyen de production de radionucléides). Ce dernier constitue un catalogue qui donne une vue d'ensemble sur les types de radionucléides que ces appareils peuvent produire, et sur les avantages qu'ils présentent pour la médecine nucléaire, les soins aux patients et le traitement de plusieurs maladies.

À ce jour, plus de 1 200 cyclotrons sont en service dans le monde, produisant d'importants radionucléides (10 à 12 % des radiopharmaceutiques) et rendant la médecine nucléaire plus accessible en contribuant également à l'amélioration de la qualité des diagnostics. Mais la demande de cyclotrons augmente car de plus en plus des radionucléides qu'ils produisent sont utilisés dans la recherche, le diagnostic et le traitement de plusieurs maladies potentiellement mortelles comme le cancer, la maladie de Parkinson, la maladie d'Alzheimer et l'insomnie.

Cependant, cette base de données de l'AIEA fait état de 2 cyclotrons installés au Maroc, contre 3 installés en Algérie et 1 installé en Tunisie et en Lybie, et 5 installés en Egypte. La France, par ailleurs, compte environ 31 cyclotrons produisant des radionucléides pour la médecine nucléaire. Et fin 2020, le système iMiGiNE a été mis en exploitation au service hospitalier Frédéric Joliot (CEA, Orsay). Son cyclotron permet d'automatiser la production des radiopharmaceutiques et d'en produire sur demande. En Espagne, on compte 21 cyclotrons installés, contre deux seulement au Portugal.

Par ailleurs, les cyclotrons produisent 95 % des radiopharmaceutiques utilisés pour la PET dans le monde, dont certains étaient difficiles à produire avant l'arrivée des cyclotrons ; et les radio-isotopes les plus souvent produits par les cyclotrons ont une courte durée de vie, ce qui signifie qu'ils perdent une grande partie de leur radioactivité en quelques heures et ne peuvent donc pas être transportés sur de longues distances. ***Au Maroc, il s'agit exclusivement du fluor-18 utilisé dans une technique d'imagerie appelée tomographie à émission de positons (PET).***

Toutefois, et à titre d'information, on note que le gallium-68 (^{68}Ga), par exemple, produit généralement par un « générateur » qui ne pouvait être utilisé qu'un an et fournissait à peine assez de radionucléides pour diagnostiquer quatre à six patients par jour ; est produit désormais par les cyclotrons permettant ainsi de diagnostiquer une vingtaine de patients par jour et à moindre coût. Au moins dix centres dans le monde utilisent maintenant cette méthode. La publication de l'AIEA intitulée : « *Gallium-68 Cyclotron Production* » (Production de Gallium-68 par cyclotron), et un projet de recherche coordonnée, appuient l'échange international de connaissances sur la production de Ga-68 par cyclotron.

Enfin, l'AIEA a édité en 2009 son **rapport technique n°471**, intitulé : « Cyclotron produced radionuclides : guidelines for setting up a facility », qui donne des lignes directrices pour la conception et la mise en œuvre d'une installation de production de radiopharmaceutiques utilisant des cyclotrons (un exemple d'installation pour FDG est illustré en annexe n° 1).

A3-3 : Contrôles de la qualité et libération des lots [13]

Les contrôles de la qualité (CQ) nécessaires pour la libération des lots des MRP sont décrits en détails dans les monographies (standards et spécifiques) des pharmacopées correspondantes en vigueur. Ces contrôles permettent de vérifier la conformité des lots des produits finis (PF) aux exigences prévues dans leur AMM.

On en distingue 4 grands types :

■ Les contrôles galéniques :

Ils se basent sur la vérification des caractères organoleptiques des produits finis, à savoir : leur couleur, leur aspect, leur limpidité, l'absence de particules, ...

■ Les contrôles physiques :

On y trouve essentiellement les essais relatifs à : l'identification du radioélément, la pureté radionucléidique, l'activité de la source, la concentration radioactive, et la radioactivité spécifique.

■ Les contrôles chimiques :

Ils comprennent essentiellement : la détermination du pH de la solution, son isotonicité, ainsi que ses puretés chimique et radiochimique.

■ Les contrôles biologiques :

Ils sont représentés par l'essai de stérilité et le test des pyrogènes. Par ailleurs, et tenant compte de la courte période du fluore-18 fabriqué par le cyclotron (110 min) ; la libération des lots se fait avant même l'obtention de tous les résultats des contrôles prédéfinis, notamment les contrôles de stérilité dont les résultats ne peuvent pas être rendus qu'après 14 jours selon la monographie de la pharmacopée en vigueur.

A3-4 : Commercialisation et distribution [4,7]

Aucun médicament préparé de façon industrielle, notamment le MRP, ne peut être commercialisé ou distribué sur le marché national, à titre gratuit ou onéreux, en gros ou au détail, sans qu'une autorisation n'ait été délivrée par l'autorité compétente, soit sous forme d'une autorisation de mise sur le marché (AMM), soit sous forme d'une autorisation spécifique (**article 7 de la loi n° 17-04** en vigueur). Cette disposition réglementaire rejoint celles de l'article 6 de la **directive européenne n° 2001/83/CE du 6 novembre 2001**.

A noter à ce titre que l'article 7 de la directive européenne précitée spécifie clairement que : *« Une autorisation de mise sur le marché n'est pas requise pour les médicaments radiopharmaceutiques préparés au moment de l'emploi par une personne ou institution qui, selon la législation nationale, est autorisée à utiliser ces médicaments, conformément aux instructions du fabricant, dans un centre sanitaire agréé et exclusivement à partir de générateurs de radionucléides, de trousse de radionucléides ou de précurseurs de radionucléides autorisés ».*

Par ailleurs, **l'article 2 du décret n° 2-14-841** du 19 chaoual 1436 (5 août 2015), relatif à l'AMM des médicaments à usage humain, a précisé que le dossier de demande d'AMM d'un médicament doit comporter, en plus d'une demande écrite dûment signée par le pharmacien responsable de l'EPI, et de la quittance de paiement de la rémunération du service rendu par la DMP ; le « document technique commun » (en anglais : CTD, pour Common Technical Document). La composition de ce dossier format « CTD », présentée dans l'annexe de la **lettre circulaire n° 15/DMP/00 du 23 février 2016**, comprend **5 modules** :

- **Module 1** : Dossier administratif ;
- **Module 2** : Résumés de qualité, non cliniques et cliniques ;
- **Module 3** : Qualité (informations cliniques, pharmaceutiques et biologiques) ;
- **Module 4** : Rapports non cliniques ;
- **Module 5** : Rapports d'études cliniques.

Aussi, le décret n° 2-14-841 précité a ajouté dans son **article 3** que : *« lorsqu'il s'agit d'un MRP, le dossier de demande d'AMM introduit auprès de l'autorité compétente, doit comporter, outre les pièces prévues à l'article 2 du même décret, les renseignements et les documents suivants :*

- *la description générale concernant le générateur, la trousse ou le précurseur ou l'ensemble de ces trois éléments, selon l'objet de la demande ;*
- *un document détaillé sur la dosimétrie interne des rayonnements ;*
- *les instructions détaillées pour la préparation extemporanée et le contrôle de qualité de cette préparation et, le cas échéant, la période maximum de stockage durant laquelle toute préparation intermédiaire, telle que l'éluat ou le MRP prêt à l'emploi, répond aux spécifications propres audit médicament ».*

Médicaments radiopharmaceutiques produits du cyclotron au Maroc

Au Maroc, le dossier de demande d'AMM est déposé au niveau de « l'unité d'enregistrement des médicaments et produits de santé » à la DMP, contre accusé de réception après vérification préliminaire. Par la suite, des services compétents à la DMP vérifient la complétude et la conformité de l'ensemble des éléments constituant le dossier de demande d'AMM pour pouvoir programmer son examen ultérieur par la commission des visas.

Quand le dossier répond aux critères essentiels de qualité, de sécurité et d'efficacité ; la commission des visas délivre un accord de principe « AMM », qui se transformera en AMM après la conformité des analyses effectuées à la division du « Laboratoire national de contrôle des médicaments » (LNCM). Cette AMM délivrée est valable pour une durée de cinq années, renouvelable sur demande du titulaire de l'AMM (figure n°3 ci-après).

Cependant, conformément aux dispositions de **l'article 26 de la loi n° 17-04** précitée : « les *EPI peuvent assurer directement la distribution des médicaments aux officines de pharmacie et aux réserves de médicaments dans les Cliniques* ». Ces dispositions ne portent pas préjudice aux exigences plus strictes auxquelles les autorités compétentes soumettent la distribution en gros des médicaments radiopharmaceutiques.

Aussi, les **articles 50 et 51 de la loi n° 17-04** précitée précisent que le transport des médicaments doit être assuré de manière à maintenir leur qualité et à prévenir leur détérioration, dans le respect des bonnes pratiques de distribution en vigueur. Toutefois, en absence d'opposabilité par le MSPS des BPD publiées par décision du directeur de l'IMANOR n° 2661-17 du 21 moharrem 1439 (12 octobre 2017) portant homologation de normes marocaines (NM 21.6.201) ; les EPI restent toujours soumis aux règles de BPD internationales, et notamment européennes.

Enfin, la loi n° 17-04 précise dans son article 50 que :

« ... Les médicaments impropres à la vente et les médicaments dont la date de péremption est dépassée ne doivent être ni vendus ni dispensés. Ils deviennent impropres à la consommation et doivent être retournés en vue de leur destruction à l'établissement pharmaceutique fabricant [...]. Les médicaments impropres à la consommation doivent être détruits conformément à la législation et à la réglementation en vigueur et dans des conditions de nature à ne pas porter atteinte à la santé publique et à l'environnement. ... ».

A3-5 : Suivi post – AMM [14]

Les MRP améliorent la santé des citoyens. Cependant, comme pour tout « médicament », des réactions indésirables graves peuvent survenir ; nécessitant ainsi une surveillance post – AMM de leur innocuité (et notamment de risque d'effet indésirable, appelée : Pharmacovigilance), qui joue un rôle vital dans la santé publique et la sécurité des patients. Et les plans de gestion des risques (PGR) offrent un format supplémentaire pour l'examen des MRP une fois qu'ils ont été autorisés. A ce titre, les titulaires d'une AMM visant les MRP ont la responsabilité de s'assurer que tout médicament vendu au Maroc demeure sûr et efficace après leur approbation pour vente, dans le respect des bonnes pratiques de pharmacovigilance en vigueur, et ceci malgré qu'ils n'ont pas souvent d'effet pharmacologique propre, et qu'ils sont administrés à des doses infinitésimales.

Par ailleurs, un « PGR » est un ensemble des activités de pharmacovigilance et d'interventions qui permet, dans une démarche proactive, de mieux caractériser et quantifier les risques du médicament, d'obtenir des informations manquantes lors de l'AMM et de surveiller le bon usage dans les conditions réelles d'utilisation. Mis en place dès 2005 et faisant partie du dossier d'AMM, ce « PGR » est ainsi un outil participant à la surveillance des médicaments, notamment pour ceux récemment mis sur le marché. Requis pour tout médicament contenant une nouvelle substance active, il peut également être mis en place après la commercialisation du produit si des changements significatifs interviennent (nouvelle indication, nouveau dosage, nouvelle voie d'administration, nouveau procédé de fabrication) ou si un risque important a été identifié après la mise sur le marché.

Enfin, la surveillance proactive et orientée des risques se traduit, dès la mise sur le marché d'un médicament, par la mise en place de « PGR » qui comprend des mesures dont l'objectif est de détecter et quantifier tout signal d'effets indésirables, mieux connaître le profil de sécurité d'emploi du médicament et d'en minimiser les risques. Ces mesures sont spécifiques et adaptées pour chaque risque et doivent être mises en application selon un calendrier défini. Ainsi, à côté des mesures de pharmacovigilance, le PGR peut inclure, si nécessaire, un plan de minimisation des risques comprenant notamment des actions de communication autour des risques à destination des professionnels de santé et/ou des patients et visant à mieux maîtriser la sécurité d'emploi et le bon usage du médicament. Ce « PGR » peut également être mis en place à la demande des autorités compétentes, lorsqu'un nouveau problème de sécurité d'emploi est identifié, et ce, à toutes les étapes de la vie du médicament. Il faut noter à ce titre que ce PGR est rédigé par le demandeur ou le titulaire de l'AMM et soumis aux autorités compétentes pour évaluation.

A5- Particularités des MRP :

Les particularités des MRP se situent à plusieurs niveaux, notamment :

A4-1 : Les autorisations [4,15]

Au-delà de l'autorisation d'ouverture de l'EPI, délivrée par le SGG après l'étude d'impact validée par les autorités territoriales compétentes, et l'accord des autorités nationales de santé ; les EPI fabriquant les MRP, notamment ceux produits par les cyclotrons, sont soumis également au régime des autorisations gérées par l'AMSSNuR. En effet, ce dernier délivre des autorisations à ces EPI, notamment : l'autorisation de production du radioélément, l'autorisation de sa vente, l'autorisation de son transport, et l'autorisation d'élimination des déchets radioactifs (voir annexe n° 1).

Par ailleurs, il est nécessaire d'adopter des dispositions spécifiques pour les MRP. Ainsi, dans la directive européenne précitée, la 2^e partie de l'annexe I, relative aux normes et protocoles analytiques, toxico-pharmacologiques et cliniques en matière d'essais de médicaments, spécifie clairement que :

- « l'obligation d'exprimer le contenu en substance(s) active(s) en fonction de la masse des fractions actives, selon le point 3.3, peut ne pas être applicable aux médicaments radiopharmaceutiques. Pour les radionucléides, la radioactivité est exprimée en becquerels à une date donnée et si nécessaire à une heure donnée avec l'indication du fuseau horaire. Le type de radiation est indiqué » ;
- « les puretés chimique et radiochimique, ainsi que leur relation avec la bio-distribution, doivent être fournies » ;
- la nature du radionucléide, l'identité de l'isotope, les impuretés probables, l'entraîneur, l'usage et l'activité spécifique doivent être indiqués ;
- les matières premières comprennent le matériel cible de l'irradiation ;
- la pureté radionucléique et radiochimique, et l'activité spécifique sont décrites. Les limites de tolérance de la radioactivité indiquée sur l'étiquette ne peuvent pas excéder $\pm 10\%$;
- la stabilité des médicaments radiopharmaceutiques dans des flacons multidoses au cours de leur utilisation doit être documentée ;
- il est admis que la toxicité peut être associée à la dose de radiation. Pour le diagnostic, cela est une conséquence de l'utilisation de médicaments radiopharmaceutiques; en thérapeutique, c'est la propriété recherchée. Par conséquent, l'évaluation de la sécurité et de l'efficacité des MRP doit tenir compte des dispositions pour les médicaments en général et des aspects relatifs à la dosimétrie. L'exposition des tissus et organes aux radiations doit être documentée. L'estimation de la dose de radiation absorbée sera calculée conformément à un système défini et internationalement reconnu pour une voie d'administration donnée ;
- les essais cliniques sont placés sous la responsabilité d'un médecin autorisé à utiliser des radionucléides à des fins médicales.

Cependant, la directive européenne [16] précitée précise également, dans son article 66, que :

- L'emballage extérieur et le réipient de médicaments contenant des radionucléides doivent être étiquetés conformément aux réglementations de l'AIEA sur la sécurité du transport des matériaux radioactifs [10,11,12];
- L'étiquetage du blindage de protection doit comporter, en outre des renseignements mentionnés à l'article 54, toutes les explications relatives aux codes utilisés sur le flacon et, pour une heure et date données, indiquer s'il y a lieu la quantité totale ou unitaire de radioactivité et le nombre de capsules ou, pour les liquides, le nombre de millilitres contenus dans le réipient ;
- L'étiquetage du flacon doit comporter les renseignements suivants:
 - le nom ou code du médicament, y compris le nom ou symbole chimique du radionucléide,
 - l'identification du lot et la date de péremption,
 - le symbole international de la radioactivité,
 - le nom du fabricant, et
 - la quantité de radioactivité comme spécifié plus haut.

Enfin, l'article 67 de la pharmacopée européenne précitée spécifie clairement que : « L'autorité compétente vérifie qu'une notice d'instructions détaillées est jointe à l'emballage des médicaments radiopharmaceutiques, générateurs de radionucléides, trousse de radionucléides ou précurseurs de radionucléides. Le texte de cette notice doit être établi conformément à l'article 59. En outre, la notice doit inclure les précautions à prendre par l'utilisateur et le patient durant la préparation et l'administration du médicament et les précautions spéciales pour l'élimination de l'emballage et de ses contenus non utilisés ».

A4-2 : La radioprotection [11,12,15,17]

Les particularités en matière de radioprotection pendant la production des MRP par cyclotron se situent à différents niveaux, notamment :

A4-2-1 : Locaux et équipements

--- Les produits radioactifs doivent être fabriqués dans des locaux contrôlés (sur le plan de l'environnement et de la radioactivité). Toutes les étapes de fabrication doivent avoir lieu dans des locaux indépendants dédiés aux MRP ;

--- Des moyens de protection contre la contamination croisée par le personnel, les matériaux, les radionucléides, et des équipements fermés ou totalement isolés sont utilisés lorsque cela est nécessaire. Lorsque des équipements ouverts sont utilisés ou lorsque les équipements sont ouverts, des dispositions sont prises pour minimiser le risque de contamination ;

--- Les postes de travail et leur environnement sont soumis à un contrôle de la radioactivité, de la qualité particulière et microbiologique, conformément aux exigences établies lors de la qualification de performance (QP) ;

Médicaments radiopharmaceutiques produits du cyclotron au Maroc

- La maintenance préventive, les programmes d'étalonnage et de qualification sont suivis de manière à s'assurer que l'ensemble des installations et du matériel utilisés lors de la fabrication de médicaments radiopharmaceutiques sont adaptés et qualifiés ;
- La contamination par des produits radioactifs est surveillée soit directement en utilisant des détecteurs de radioactivité, soit indirectement par des frottis pratiqués sur les surfaces ;
- Il convient d'éviter toute recirculation de l'air provenant de la zone de manipulation de produits radioactifs, et il peut (doit) être nécessaire d'abaisser la pression de l'air dans les zones où les produits sont exposés, par rapport aux zones environnantes ;
- En cas d'utilisation de systèmes fermés et automatisés pour la synthèse chimique, la purification et la répartition aseptique en enceintes blindées (ou « Hot cell»), un environnement de classe C est approprié. Une fois fermées, les enceintes blindées doivent atteindre un haut niveau de propreté de l'air, par filtration de l'air entrant. Les activités aseptiques doivent être réalisées dans une zone de classe A.

A4-2-2 : Personnel

- Toutes les opérations de fabrication sont exécutées sous la responsabilité d'un personnel justifiant d'une compétence supplémentaire en matière de radioprotection. Le personnel participant à la production, au contrôle analytique, et à la libération des médicaments radiopharmaceutiques reçoit une formation appropriée sur les aspects du système de gestion qualité qui sont spécifiques à ce type de médicaments ;
- L'ensemble du personnel (y compris celui affecté au nettoyage et à la maintenance) qui travaille dans les zones de fabrication de produits radioactifs doit également avoir reçu une formation complémentaire spécifique adaptée à ces types de procédures et de produits ;
- Les activités de maintenance et d'étalonnage sont menées par du personnel compétent tout en assurant la tenue à jour de leurs enregistrements.

A4-2-3 : Production

- Il faut éviter de fabriquer simultanément différents produits radioactifs à un même poste (par exemple dans une même enceinte blindée ou sous un même flux d'air laminaire) afin de minimiser le risque de contamination croisée radioactive ou de substitution ;
- En raison du risque d'exposition aux radiations, il est admis que l'étiquetage des contenants primaires soit effectué avant la fabrication. Les flacons vides et pré-bouchés peuvent être pré-étiquetés en n'apposant qu'une partie des informations, avant filtration et remplissage. Cette procédure ne doit avoir aucune incidence sur la stérilité ou ne doit pas empêcher le contrôle visuel des flacons remplis.

A4-2-4 : Contrôle de la qualité et libération des lots

--- Il est plus particulièrement important de s'assurer de la qualité des MRP lors de leur fabrication en raison : de leurs caractéristiques propres, des faibles volumes et, dans certains cas, de la nécessité d'administrer le produit avant l'achèvement de tous les contrôles ;

--- Certains MRP peuvent être distribués et utilisés après évaluation du dossier de lot, même si les contrôles microbiologiques et chimiques ne sont pas encore tous réalisés. Leur libération peut être effectuée en deux étapes ou plus, avant et après la réalisation de tous les contrôles analytiques requis ;

--- La plupart des MRP est destinée à être utilisée dans un délai court, et la durée de validité au regard de la stabilité radioactive doit être clairement indiquée. Par contre, les MRP contenant des radionucléides, et dont la demi-vie est longue, doivent faire l'objet de tests visant à démontrer qu'ils satisfont à tous les critères d'acceptation applicables avant d'être libérés et certifiés par le QP ;

--- Les informations sont transmises, si nécessaire, à la personne responsable du service hospitalier. Dans ce but, un système de traçabilité des MRP doit être mis en place ;

--- Des échantillons en nombre suffisant de MRP prélevés sur chaque lot de produits finis sont conservés pendant au moins six mois après l'expiration de la date de validité du produit fini, ou moins, si cela est justifié par une analyse de risque.

A4-2-5 : Distribution et Transport

--- La distribution du produit fini dans des conditions contrôlées, avant obtention de tous les résultats des contrôles, est acceptable pour les MRP, à condition que le produit ne soit pas administré par le destinataire avant que des résultats de contrôle satisfaisants n'aient été reçus et évalués par une personne désignée ;

--- Le transport de MRP est réglementé par l'Agence internationale de l'énergie atomique (AIEA) et les exigences en vigueur en matière de protection contre les radiations.

PARTIE II:
MATERIEL
ET
METHODES

B1- Design de l'étude :

Il s'agit d'une étude qualitative rétrospective basée sur l'évaluation de l'applicabilité des exigences législatives, réglementaires et normatives en vigueur au niveau de deux unités industrielles de production des MRP par cyclotron, portant sur la période de leur mise en service et leur production. Le périmètre de notre étude s'étale depuis la fabrication industrielle d'un MRP jusqu'à sa mise à disposition aux « clients » (centres de médecine nucléaire).

B2 - Population cible et échantillonnage : [17]

La population concernée par notre étude se limite aux :

- ✓ deux administrations centrales concernées par la veille réglementaire : pharmaceutique à travers la DMP, et radiologique à travers l'AMSSNuR ; et
- ✓ deux unités de production industrielle des MRP par cyclotron, fonctionnelles et possédant des MRP autorisés au Maroc : RIM PHARMA et CYCLOPHARMA.

B3- Collecte des données : [18]

Pour la collecte des données nécessaires à notre étude, on utilisera trois techniques d'informations :

- ✓ **Des entretiens semi-dirigés sur sites** : à travers des grilles de collecte (voir annexe n° 2) et d'entretien (voir annexe n° 3) ;
- ✓ **L'observation sur sites**; et
- ✓ **L'analyse de la revue documentaire sur sites.**

B4- Plan d'analyse des données :

Les données collectées seront en grande partie traitées par l'outil Excel, qui servira à élaborer des tableaux pour présenter les informations recueillies. Il aidera aussi à calculer les niveaux de satisfaction aux exigences par chaque unité de production visitée.

B5- Considérations éthiques :

Une attention particulière aux considérations éthiques sera observée. Pour ce faire, il est primordial de respecter les considérations suivantes:

- Déposer le présent protocole de recherche au comité d'éthique de la faculté de médecine et de pharmacie Rabat pour approbation ;
- Expliquer attentivement l'objectif de notre recherche aux différents participants, en vue d'obtenir le consentement éclairé des répondants ;
- Assurer la confidentialité des informations recueillies pour chaque site de l'étude, en veillant à l'anonymat des sites à travers l'attribution d'un code à chaque site.

PARTIE III:
RESULTATS DE L'ETUDE

Les résultats exposés concernent d'abord les données collectées au niveau d'un site industriel identifié (CYCLOPHARMA), complétées par celles collectées au niveau des deux structures centrales en charge de la régulation des secteurs du médicament (DMP) et du radioélément (AMSSNuR). Ensuite, on abordera les résultats de l'étude sur l'applicabilité de ces textes opposables sur l'industrie pharmaceutique en question ...

On note à ce niveau que l'EPI « RIM PHARMA » **s'est excusé** pour la collecte des données pour des **raisons internes liées à la pandémie du Covid**. ...

C1 - Les textes opposables

Dans cette partie, on exposera l'ensemble des textes législatifs et réglementaires en vigueur, opposable sur **l'industrie des médicaments radiopharmaceutiques (MRP) produits par cyclotron**. En effet, on abordera les textes par ordre de parution, et leurs impacts sur le secteur de l'industrie des médicaments radiopharmaceutiques produits par cyclotron, tout en insistant sur les nouveautés législatives et réglementaires en vigueur.

Ainsi, on rappelle que ce secteur est géré actuellement par une double réglementation complémentaire, concernant à la fois le « médicament » et le « radioélément ».

C1-1 : La réglementation relative aux radioéléments

Cette réglementation était régie par deux textes essentiels. Il s'agit de :

- La loi n° **005-71** du 21 chaâbane 1391 (12 octobre **1971**) relative à la protection contre les rayonnements ionisants, publiée au Bulletin officiel n° 3077 du 20 octobre 1977. Elle comporte 5 articles sans aucune annexe associée ; et
- Le **décret d'application n° 2-97-30** du 25 jourmada II 1418 (28 octobre **1977**), pris pour l'application de la loi n° 005-71 relative à la protection contre les rayonnements ionisants. Publié dans le Bulletin officiel n° 4540 du 04/12/1977, il comporte 69 articles auxquels est associée une annexe.

Par ailleurs, les textes d'application de ce décret n° 2-97-30 précité sont les suivants :

- L'**arrêté du MS n° 917-01** du 17 chaâbane 1421 (14 novembre **2000**) fixant la nature des radionucléides composant les groupes de radiotoxicité, pris pour l'application de l'**article 2** du décret n° 2-97-30 précité. Il comporte 3 articles associés à une annexe (comportant 18 articles) ;
- L'**arrêté du MS n° 918-01** du 17 chaâbane 1421 (14 novembre **2000**) fixant les cas d'exemption des autorisations et des déclarations, pris pour l'application de l'**article 4** du décret n° 2-97-30 précité. Il comporte 4 articles sans aucune annexe associée ;
- L'**arrêté du MS n° 919-01** du 17 chaâbane 1421 (14 novembre **2000**) fixant les valeurs des facteurs de pondération radiologique et tissulaire, pris pour l'application de l'**article 5** du décret n° 2-97-30 précité. Il comporte 4 articles avec une annexe associée ;
- L'**arrêté du MS n° 920-01** du 17 chaâbane 1421 (14 novembre **2000**) fixant les limites de doses, pris pour l'application des **articles 5 – 12 – 16 & 22** du décret n° 2-97-30 précité. Il comporte 10 articles associés à une annexe jointe ;
- L'**arrêté du MS n° 921-01** du 17 chaâbane 1421 (14 novembre **2000**) portant délimitation et signalisation particulières des zones contrôlées et surveillées, pris pour l'application de l'**article 32** du décret n° 2-97-30 précité. Il comporte également 10 articles associés à une annexe jointe ; et
- L'**arrêté du MS n° 922-01** du 17 chaâbane 1421 (14 novembre **2000**) fixant les modalités d'utilisation des dosimètres, pris pour l'application de l'**article 40** du décret n° 2-97-30 précité. Il comporte 6 articles sans aucune annexe associée.

L'ensemble de ces arrêtés précités sont publiés dans le Bulletin officiel n° 4906 du 07 juin 2001.

A ces textes opposables relatifs à la protection contre les rayonnements ionisants s'ajoute une **convention de Vienne** promulguée par le **Dahir n° 1-99-126** du 15 safar 1421 (19 mai **2000**) portant publication de la convention commune sur la sûreté de la gestion du combustible usé et sur la **sûreté de la gestion des déchets radioactifs** (ratifiée par le Maroc en juin 2022).

Enfin, on citera la nouvelle loi n° 142-12 relative à la sûreté et à la sécurité nucléaires et radiologiques et à la création de l'Agence, promulguée par le Dahir n° 1-14-149 du 25 chaoual 1435 (22 août 2014), dont la version française est publiée sur le BO n° 6290 du 11/09/2014. Ses textes d'application sont les suivants :

- Le **décret n° 2-15-557** du 2 moharrem 1437 (26 octobre 2015), pris pour l'application des dispositions du **Titre III** de la loi n° 142-12 précitée. La version arabe, publiée sur le Bulletin officiel n° 6407 du 26/10/2015), comporte 5 articles sans aucune annexe associée ;
- Le **décret n° 2-20-452** du 22 hija 1441 (12 août 2020), pris pour l'application de l'**article 34** de la loi n° 142-12 précitée. Publié en version arabe dans le Bulletin officiel n° 6914 du 03/09/2020), il comporte 2 articles sans aucune annexe associée ;
- Le **décret n° 2-20-131** du 13 rajeb 1442 (25 février 2021) relative aux autorisations et aux déclarations des activités, des installations et des sources de rayonnements ionisants y associées relevant de la catégorie II. Publié en version arabe dans le Bulletin officiel n° 6968 du 11/03/221, il comporte 47 articles avec une annexe associée ; et
- L'**arrêté du Chef du gouvernement n° 3-12-21** du 3 kaada 1442 (14 juin 2021) relatif aux niveaux d'exemption concernant les activités, les installations et les sources de rayonnements ionisants y associées relevant de la catégorie II. Publié en version arabe dans le Bulletin officiel n° 7009 du 02/08/2021, il comporte 6 articles avec 3 tableaux annexés.

A ce titre, il convient de préciser que cette nouvelle **loi n° 142-12** précitée **a abrogé**, à partir de sa date d'entrée en vigueur, les dispositions de la **loi n° 005-71** concernées ; et dont certaines dispositions prises pour son application restent toutefois en vigueur jusqu'à leur abrogation expresse, dans la mesure où elles ne sont pas contraires aux dispositions de la loi n° 142-12 précitée (**article 186**).

Vous trouverez ci – après, la synthèse de l'ensemble des textes opposables précités présentés dans le tableau I.

Tableau n° I : Synthèse de l'ensemble des textes opposables sur les MRP produits par cyclotron

Récapitulatif des principaux textes opposables pour les MRP :

Texte n°	Date	Objet	BO n°	Date pub.	Version	Nb art.	Annexes	Statut
Loi n° 005-71	21 chaabane 1391 (12 octobre 1971)	relative à la protection contre les RI	3077	20/10/1977	Fr	5	0	Abrogée !
Décret n° 2-97-30	25 jourmada II 1418 (28 octobre 1997) pris pour l'application de la loi n° 005-71	relative à la protection contre les RI	4540	04/12/1977	Fr	69	1	Abrogée !
Décret n° 2-97-132	26 jourmada II 1418 (28 octobre 1997)	relatif à l'utilisation des RI à des fins médicales ou dentaires	4540	04/12/1977	Fr	17	1 (18 art)	?
Arrêté du MS n°917-01	17 chaabane 1421 (14 novembre 2000)	fixant la nature des radionucléides composant les groupes de radiotoxicité (art 2 du décret n° 2-97-30)	4906	07/06/2001	Fr	3	1	?
Arrêté du MS n°918-01	18 chaabane 1421 (14 novembre 2000)	fixant les cas d'exemption des autorisations et des déclarations (art 4 du décret n° 2-97-30)	4906	07/06/2001	Fr	4	0	?
Arrêté du MS n°919-01	18 chaabane 1421 (14 novembre 2000)	fixant les valeurs des facteurs de pondération radiologique et tissulaire (art 5 du décret n° 2-97-30)	4906	07/06/2001	Fr	4	1	?
Arrêté du MS n°920-01	18 chaabane 1421 (14 novembre 2000)	fixant les limites de doses (art 5-12-16 & 22 du même décret)	4906	07/06/2001	Fr	10	1	?
Arrêté du MS n°921-01	18 chaabane 1421 (14 novembre 2000)	portant délimitation et signalisation particulières des zones contrôlées et surveillées (art 32 du décret n° 2-97-30)	4906	07/06/2001	Fr	10	1	?
Arrêté du MS n°922-01	18 chaabane 1421 (14 novembre 2000)	fixant les modalités d'utilisation des dosimètres (art 40 du décret n° 2-97-30)	4906	07/06/2001	Fr	6	0	?
Convention de Vienne	Dahir n° 1-99-126 du 15 safar 1421 (19 mai 2000)	portant publication de la convention commune sur la sûreté de la gestion du combustible usé et sur la sûreté de la gestion des déchets radioactifs	4858	21/12/2000	Fr	44	1	?
Loi n° 17-04	Dahir n° 1-06-151 du 30 chaoual 1437 (22 novembre 2006)	portant code du médicament et de la pharmacie	5480	07/12/2006	Fr	159	0	en vigueur
Décret n° 2-07-1064	5 rajeb 1429 (9 juillet 2008)	relatif à l'exercice de la pharmacie, à la création et à l'ouverture des officines et établissements pharmaceutiques	5648	17/07/2008	Fr	73	0	en vigueur
Arrêté du MS n° 902-08	17 rajeb 1429 (21 juillet 2008)	fixant les normes techniques d'installation, de salubrité et de surface relatives au local devant abriter une officine de pharmacie, ainsi que les normes techniques relatives aux établissements pharmaceutiques	5654	07/08/2008	Fr	23	0	en vigueur
Décret n° 2-12-358	3 safar 1434 (17 décembre 2012)	fixant la composition et les modalités de fonctionnement de la commission nationale de la pharmacopée	6118	17/01/2013	Fr	8	0	en vigueur
Décret n° 2-13-852	14 safar 1435 (18 décembre 2013)	relatif aux conditions et aux modalités de fixation du prix public de vente des médicaments fabriqués localement ou importés	6214	19/12/2013	Fr	24	0	en vigueur
Décret n° 2-14-841	19 chaoual 1436 (05 août 2015)	relatif à l'AMM des médicaments à usage humain	6388	20/08/2015	Fr	40	1	en vigueur
Arrêté du MS n° 1372-18	24 chaabane 1440 (30 avril 2019)	rendant applicable la ou les pharmacopées (s) (art 6 du décret)	6780	23/05/2019	Ar	2	0	en vigueur
Loi n° 142-12	Dahir n° 1-14-149 du 25 chaoual 1435 (22 août 2014)	relative à SSNUR + à la création de l'AMSSNUR	6290	11/09/2014	Ar	187	0	en vigueur
Décret n° 2-15-557	2 moharem 1437 (26 octobre 2015)	pris pour l'application des dispositions du Titre II (loi 142-12)	6407	18/09/2014	Fr	187	0	en vigueur
Décret n° 2-20-452	22 hijja 1441 (12 août 2020)	pris pour l'application de l'art. 34 de la loi n° 142-12 ...	6914	03/09/2020	Ar	2	0	en vigueur
Décret n° 2-20-131	13 rajeb 1442 (25 février 2021)	au sujet des autorisations et des déclarations des activités et des installations et des sources de rayonnements ionisants associées relevant de la Cat. II	6968	11/03/2021	Ar	47	1	en vigueur ?
Arrêté n° 3-12-21	3 kaada 1442 (14 juin 2021)	relatif à la fixation des niveaux d'exemption et de libération des activités et sources de rayonnement ionisants relevant de la cat. II	7009	02/08/2021	Ar	6	3	en vigueur
Loi n° 28-00	Dahir n° 1-06-153 du 30 chaoual 1427 (22 novembre 2006)	relative à la gestion des déchets et à leur élimination	5480	07/12/2006	Fr	86	0	en vigueur
Décret n° 2-07-253	14 rajeb 1429 (18 juillet 2008)	portant classification des déchets et fixant la liste des déchets dangereux	5654	07/08/2008	Fr	4	1	en vigueur

Cependant, aux termes de l'**article n° 4** de la loi n° 142-12 précitée, les cyclotrons utilisés en industrie pharmaceutique appartiennent à la **classe I de la catégorie II**. Ils sont soumis alors à l'obligation d'autorisation par l'AMSSNuR, conformément aux procédures en vigueur. A cet effet, les EPI producteurs de radioéléments par cyclotron sont tenus de déposer auprès de l'AMSSNuR, des demandes d'autorisation en remplissant des formulaires mis à leur disposition sur le site officiel de l'AMSSNuR (la liste des formulaires disponibles en e-services est synthétisée en annexe n° 4).

On peut schématiser ainsi la procédure d'autorisation au niveau de l'AMSSNuR comme suit :

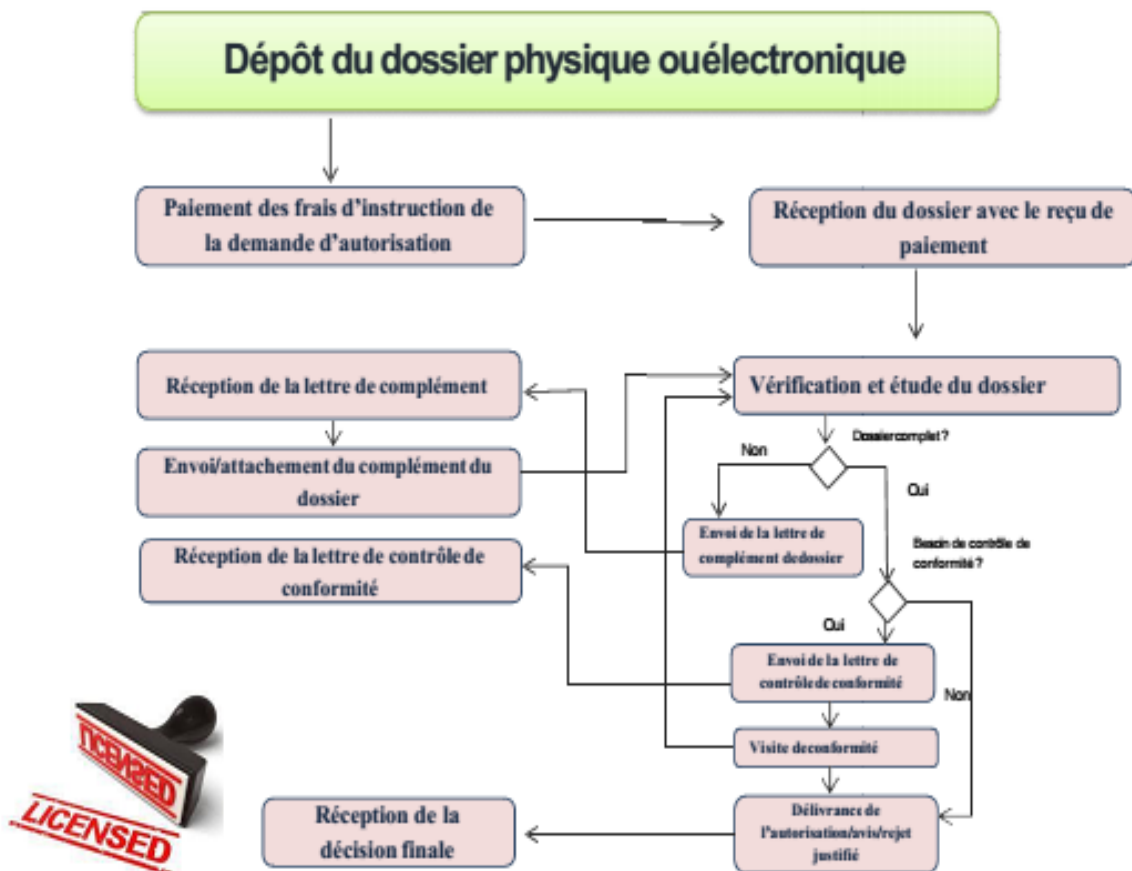


Figure n° 2 : Schéma du circuit de traitement d'une demande d'autorisation à l'AMSSNuR. [21]

Ainsi, pour notre cas d'étude, il s'agit principalement des formulaires suivants :

- D-4 : Demande d'autorisation de détention et d'utilisation de radioéléments et d'appareil électrique émettant des rayonnements ionisants dans le cadre de la médecine nucléaire et de biologie médicale ;
- D-12 : Demande de transport par route de radioéléments artificiels ;
- D-14 : Demande d'autorisation de rejet des effluents liquides.

Et concrètement, ces EPI doivent obtenir essentiellement les autorisations pour :

- Importer et exploiter le cyclotron ;
- Produire des radioéléments pour le marquage des radiopharmaceutiques ;
- Vendre ou céder des radioéléments artificiels à des fins médicales ;
- Transporter des radioéléments artificiels ; et
- Rejeter les déchets effluents radioactifs.

Ces autorisations délivrées par l'AMSSNuR sont renouvelables, certains avec des délais bien définis par la réglementation en vigueur, alors que d'autres ont des délais définis en interne selon la combinaison d'un certain nombre de critères en rapport avec la sûreté et la sécurité radiologiques exigées. En effet, ces autorisations sont renouvelables annuellement pour les demandes de production et de transport de radioéléments artificiels, et renouvelables annuellement et par « client approvisionné par l'EPI » pour les demandes de vente ou cession des radioéléments artificiels. Enfin, elles sont renouvelables périodiquement pour les demandes de rejet des déchets effluents radioactifs, le cas échéant. A cet effet, une procédure interne avec une traçabilité rigoureuse pour la gestion des déchets effluents liquides (cuves) et gazeux a été développée par le pharmacien responsable des laboratoires CYCLOPHARMA, et approuvée par l'AMSSNuR. Par contre, pour les déchets solides du cyclotron, un contrat d'élimination est établi avec le CNESTEN, seul organisme autorisé par l'AMSSNuR pour cette prestation.

Enfin, ces prestations rendues par l'AMSSNuR sont rémunérées, conformément aux dispositions du décret n° 2-03-699 du 18 ramadan 1424 (13 novembre 2003) instituant une rémunération des services rendus par le ministère de la santé, et son arrêté d'application n° 295-07 du 23 ramadan 1427 (16 octobre 2006) fixant les tarifs des services rendus par le CNRP (en attendant la publication des nouveaux tarifs appliqués par l'AMSSNuR ...).

C1-2 : La réglementation relative aux médicaments

Le secteur du médicament au Maroc est régi par la **loi n° 17-04 portant code du médicament et de la pharmacie**, qui a été promulguée par le Dahir n° 1-06-151 du 30 chaoual 1437 (22 novembre 2006). Publiée en version française dans le Bulletin officiel n° 5480 du 07/12/2006, elle comporte 159 articles sans aucune annexe associée.

Par ailleurs, ses textes d'application opposables au secteur de l'industrie des médicaments radiopharmaceutiques produits par cyclotron sont les suivants :

- Le **décret n° 2-07-1064** du 5 rajeb 1429 (9 juillet 2008) relatif à l'exercice de la pharmacie, à la **création** et à l'**ouverture** des officines et **établissements pharmaceutiques**. Comportant 73 articles, sa version française est publiée dans le Bulletin officiel n° 5648 du 17/07/2008 ;
- L'**arrêté du MS n° 902-08** du 17 rajeb 1429 (21 juillet 2008) fixant les normes techniques d'installation, de salubrité et de surface relatives au local devant abriter une officine de pharmacie, ainsi que les **normes techniques relatives aux établissements pharmaceutiques**. Comportant 23 articles, sa version française est publiée dans le Bulletin officiel n° 5654 du 07/08/2008 ;
- Le **décret n° 2-13-852** du 14 safar 1435 (18 décembre 2013) relatif aux conditions et aux modalités de **fixation du prix de vente des médicaments fabriqués localement** ou importés. Comportant 24 articles, sa version française est publiée dans le Bulletin officiel n° 6214 du 19/12/2013 ;
- Le **décret n° 2-14-841** du 19 chaoual 1436 (5 août 2015) relatif à l'**autorisation de mise sur le marché** des médicaments à usage humain. Publié en version française dans le Bulletin officiel n° 6388 du 20/08/2015), il comporte 40 articles avec une annexe associée ;
- L'**arrêté du MS n° 1372-18** du 24 chaâbane 1440 (30 avril 2019), pris pour l'application de l'article 6 du décret n° 2-12-358 du 3 safar 1434 (17 décembre 2012), rend applicable au Maroc les **Pharmacopées Européenne et Américaine**.

A côté de cet arsenal législatif et réglementaire précité, l'Administration a mis en place des **dispositions complémentaires sous forme de lettres circulaires**, et notamment la lettre circulaire n° 15/DMP/00 du 23 février 2016 qui détaille dans ses annexes les modalités de dépôt du dossier d'AMM, avec :

- la composition du dossier format « CTD » ;
- la présentation de ce dossier ;
- les modèles des étiquettes d'identification, et
- le tableau résumant les modalités du dépôt du dossier.

Quant à la réalisation de la visite de conformité, spécifiée à l'article 76 de la loi n° 17-04 précitée ; elle se base sur la vérification de la conformité aux exigences des **BPF et BPD** en vigueur, notamment celles **Européennes** ; en attendant la publication prochaine des projets d'arrêtés élaborés par la DMP pour mettre en œuvre les bonnes pratiques nationales

Cependant, au – delà des autorisations préalables et définitives délivrées par le SGG après avis du MSPS pour la création d'un EPI ; la commercialisation de ces MRP produits par cyclotron n'est possible qu'après obtention de leur AMM délivrée par la DMP selon les procédures en vigueur.

Ainsi, on peut schématiser le circuit de traitement d'un dossier de demande d'AMM déposé à la DMP comme suit :

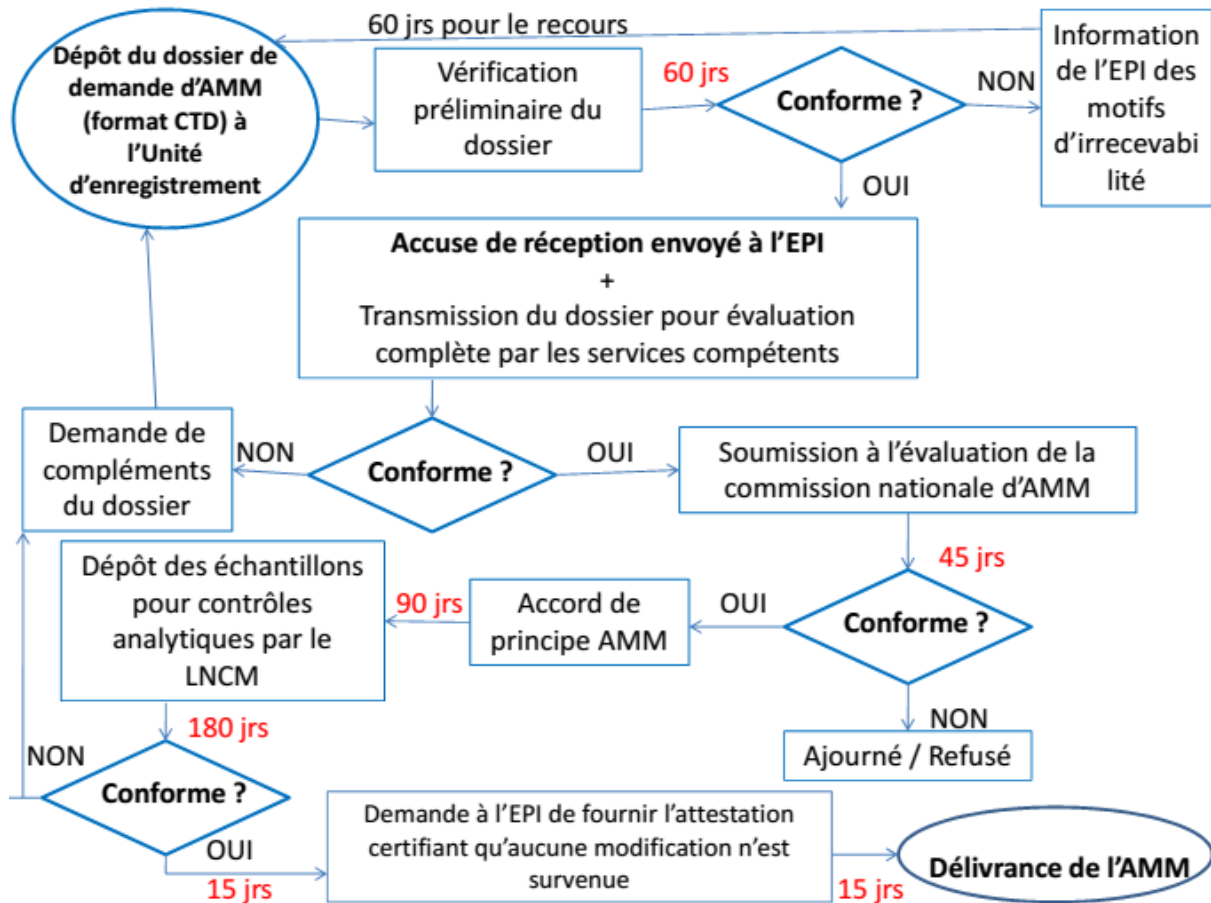


Figure n° 3 : Schéma du circuit de traitement des dossiers de demande d'AMM à la DMP. (conception personnelle)

Toutefois, on rappelle que le décret n° 2-14-841 précité a précisé dans son **article 3** que : « Lorsqu'il s'agit d'un MRP, le dossier de demande d'AMM doit comporter outre [...] :

- la description générale concernant le générateur, la trousse, ou le précurseur ...
- un document détaillé sur la dosimétrie interne des rayonnements
- les instructions détaillées pour la préparation extemporanée et la CQ de cette préparation et, le cas échéant, la période maximale de stockage durant laquelle [...] le PRP PAE ... ».

Cependant, l'évaluation des dossiers de demande d'AMM pour les **MRP produits par cyclotron** au niveau de la DMP repose sur l'analyse et la vérification de l'ensemble des documents constituant les différents modules du dossier format « CTD », notamment les modules 1, 2 et 3 pour les produits déjà connus, tels que les MRP à base du ^{18}F -FDG. En effet, les évaluateurs du service de l'assurance qualité à la DMP utilisent une « check – List » comme aide – mémoire pour l'analyse des dossiers de demande d'AMM déposés par l'EPI. Elle est inspirée des « *Guidelines on radiopharmaceuticals* » développés et publiés par l'EMA (réf. EMA/CHMP/QWP/306970/2007), synthétisant ainsi l'ensemble des pièces à fournir dans chaque module du dossier format « CTD » pour orienter facilement l'évaluateur dans son évaluation documentaire à la réception. [22]

Aussi, l'**article 5 du décret n° 2-14-841** précité, accorde à l'EPI demandeur la dérogation aux dispositions du 2^e alinéa de l'article 2 du même décret, pour ne pas fournir les résultats des essais précliniques et cliniques s'il démontre que les substances actives du médicament objet de la demande sont déjà utilisées à des fins thérapeutique, et présentent une efficacité et un niveau de sécurité reconnus par référence à la littérature scientifique publiée.

Par ailleurs, à défaut de dépôt des échantillons pour contrôles analytiques par le LNCM en raison de l'absence d'équipements nécessaires pour la réalisation des essais spécifiques aux MRP, tels que spécifiés dans les pharmacopées en vigueur et/ou le dossier d'AMM; le LNCM se contente actuellement d'évaluer à ce niveau la conformité :

- (i) du projet d'étiquetage ;
- (ii) du bulletin d'analyse ;
- (iii) des spécifications du produit fini ; et
- (iv) des bulletins d'analyse des matières premières et de leurs spécifications.

On rappelle à ce titre les particularités du conditionnement et de l'étiquetage des MRP, et qui doivent répondre aux règles générales des bonnes pratiques de fabrication, et de la réglementation sur la radioprotection en vigueur. Cet étiquetage doit comporter, en plus du nom et de la forme pharmaceutique, les mentions permettant d'indiquer les conditions particulières de conservation, de transport et d'élimination.

En effet, le ^{18}F -FDG par exemple est conditionné dans des flacons unidoses ou multidoses, et étiqueté comme suit : [23,24]

Étiquetage du conditionnement primaire	Étiquetage du conditionnement secondaire
Directement en contact avec le flacon, il comprend : - le nom ou le code du médicament y compris le nom ou le symbole chimique du radionucléide - l'identification du lot et la date de péremption - le symbole international de la radioactivité - le nom du fabricant - la quantité de radioactivité	Protégeant le flacon, il comprend obligatoirement : - la dénomination commerciale du médicament - la forme pharmaceutique et/ou le « dosage » - le mode d'administration - la date de péremption

On note à ce niveau que le LNCM travaille actuellement, avec le soutien de l'AIEA, sur un projet de mise à niveau des contrôles analytiques à travers l'acquisition des équipements indispensables pour la réalisation des essais nécessaires conformément aux exigences des pharmacopées en vigueur et/ou des dossiers d'AMM.

Enfin, ces prestations rendues par la DMP sont rémunérées, conformément aux dispositions du décret n° 2-03-699 du 18 ramadan 1424 (13 novembre 2003) instituant une rémunération des services rendus par le ministère de la santé, et ses arrêtés d'application n° 783-06 du 25 rabii I 1427 (24 avril 2006), et n° 613-09 u 16 safar 1430 (12 février 2009).

Nota bene :

En absence d'opposabilité par le MSPS des BPF publiées par décision du directeur de l'IMANOR n° 2661-17 du 21 moharrem 1439 (12 octobre 2017) portant homologation de normes marocaines (NM 21.6.200) ; les EPI restent toujours soumis aux règles de BPF européennes en vigueur.

C2 - Applicabilité des textes opposables

C2-1 : Les établissements pharmaceutiques industriels (EPI) au Maroc

Afin d'obtenir une autorisation de mise sur le marché, le développement d'un MRP nécessite un investissement financier important (humain et matériel), imposé par les contraintes réglementaires et techniques supplémentaires en vigueur. En effet, s'agissant de produits de manipulation délicate, d'utilisation limitée et de coûts assez élevés ; la prise de décision par un industriel pour investir dans de tels produits à haute valeur ajoutée, nécessite une évaluation préalable de l'environnement économique, médico-social, et réglementaire opposable.

Concernant les deux établissements pharmaceutiques industriels, qui assurent la fabrication, la vente et la distribution des MRP produits par cyclotron au Maroc, et concentrés entre l'axe Rabat – Casablanca ; il s'agit des sociétés suivantes :

C2-1-1 : RIM PHRAMA [25]

Créée en 2008, la société RIM (pour « Radio Isotope Méditerranée ») est la **première** unité de fabrication par un **cyclotron IBA** de MRP pour la tomographie par émission de positons (TEP) au Maroc; notamment le ^{18}F -FDG.

Implantée à Bouznika, avec des sites industriels qui s'étendent sur une superficie de plus 15 000m² et répondant aux normes internationales en vigueur en matière de production nucléaire et pharmaceutique ; elle est spécialisée aussi dans l'importation et la distribution de matériel de radiothérapie et d'autres radiopharmaceutiques pour les examens scintigraphiques en médecine nucléaire (SPECT) et la thérapie métabolique.

Disposant de plusieurs laboratoires de production et de contrôle de qualité bien équipés pour la fabrication et la livraison de son produit fini, le ^{18}F -FDG **RIM**[®] (autrefois **FLURIM**[®] commercialisé par les laboratoires POLYMEDIC) à base de **250 MBq/ml du ^{18}F - FDG en flacon monodose de 15ml**, a obtenu sa première AMM en 2012, avec une révision de ses prix de vente de 4 605 Dhs à 4 303 Dhs pour son PPV, et de 4 286 Dhs à 4 018 Dhs pour son PH (BO n° 6754 du 21/02/2019).

Quant à la **FLUOROCHOLINE RIM**[®], elle constitue le deuxième MRP développé par l'EPI, et présenté sous forme d'une solution injectable à base de **250MBq/ml de ^{18}F -Fluorocholine**. Il a obtenu son AMM en 2017, mais ses prix de vente ne sont pas encore arrêtés par l'Administration compétente

C2-1-2 : CYCLOPHARMA [26,27]

Filiale du groupe industriel « T2S » ; l'EPI « CYCLOPHARAMA », **créé en 2007**, est la deuxième unité de fabrication par cyclotron du ^{18}F -FDG. Installée à Bouskoura (province de Nouaceur près de Casablanca), elle dispose de différents locaux et équipements, dont un cyclotron PET-TRACE de GE Healthcare situé au 2^e sous-sol du site de fabrication, un module de synthèse automatisé à double compartiment, un laboratoire de contrôle et un plateau technique adapté, pour assurer la production et le contrôle de qualité et la livraison de son produit fini, le **GLUSCAN®**, à base de **600 MBq/ml de ^{18}F -FDG, conditionné en flacon multidose de 10ml**. Ce MRP a obtenu sa première AMM en 2012 ; avec une révision de ses prix de vente pour passer de 21 313 Dhs à 19 919.00 Dhs pour le PPV, et de 20 876 Dhs à 19 536.00 Dhs pour son PH (BO n° 6754 du 21/02/2019).

Par ailleurs, et compte tenu à la fois de la courte période du radionucléide fabriqué (110minutes) et de son utilisation en début de matinée dans les services de médecine nucléaire, la production de ^{18}F -FDG est effectuée pendant la nuit, entre 2H et 7H du matin (voir figure n° 4 ci-dessous), sous la surveillance effective d'un « Pharmacien responsable » qualifié en radiopharmacie (articles 101 et 117 de la loi n° 17-04 en vigueur), et secondé par un « Pharmacien assistant » (article 121 et 122 de la loi n° 17-04 précitée).

Aussi, le deuxième MRP développé et commercialisé par l'EPI est représenté par la **FLUOROCHOLINE CYCLOPHARMA®** à base de **250MBq/ml** de chlorure de ^{18}F -Choline, solution injectable conditionnée en **flacon de 15ml**. Le produit a obtenu son AMM en 2020 et n'a toujours pas obtenu son prix pour sa commercialisation.

On note également que l'EPI a approvisionné en 2021 une dizaine de centres TEP répartis sur un périmètre allant de 20 km jusqu'à 220 km (Marrakech).

Enfin, la part annuelle en chiffre d'affaires de ces MRP produits par cyclotron s'estime à 60% des ventes annuelles de tous les MRP commercialisés par l'EPI.

Il est à noter que les 2 sites de fabrication de produits de santé contenant des radionucléides au Maroc sont actuellement des établissements fabricant principalement du ^{18}F -FDG. La proximité des unités de production avec les services utilisateurs est une contrainte liée à la courte demi-vie de ces médicaments. La multiplication des sites suit le développement des indications de ce type de radionucléide.

C2-2 : Le Fluor-18, radioélément d'excellence

Le ^{18}F constitue le radioélément d'excellence fabriqué par les cyclotrons au Maroc. Ses caractéristiques physiques font de lui un radioélément très intéressant en radiochimie qui permet un radio-marquage facile des molécules d'intérêt biologique.

Actuellement, il est produit par bombardement d'une cible constituée d'eau enrichie en Oxygène-18 ; permettant ainsi d'obtenir des ions Fluorures-18 sous leur forme nucléophile, dotés d'une haute activité spécifique, selon la réaction nucléaire suivante : $^{18}\text{O} (p,n) ^{18}\text{F}$.

Ces ions Fluorures-18 radioactifs seront ensuite activés par un catalyseur de type « Cryptant » pour les préparer aux réactions radiochimiques ultérieures, permettant ainsi le radiomarquage des molécules d'intérêt biologique cibles (telles que : désoxy-glucose, méthyl-choline, par exemple).

Vous trouverez ci-après les principales étapes de production du ^{18}F -FDG (figure n°4) et du ^{18}F -FMC (figure n° 5) :

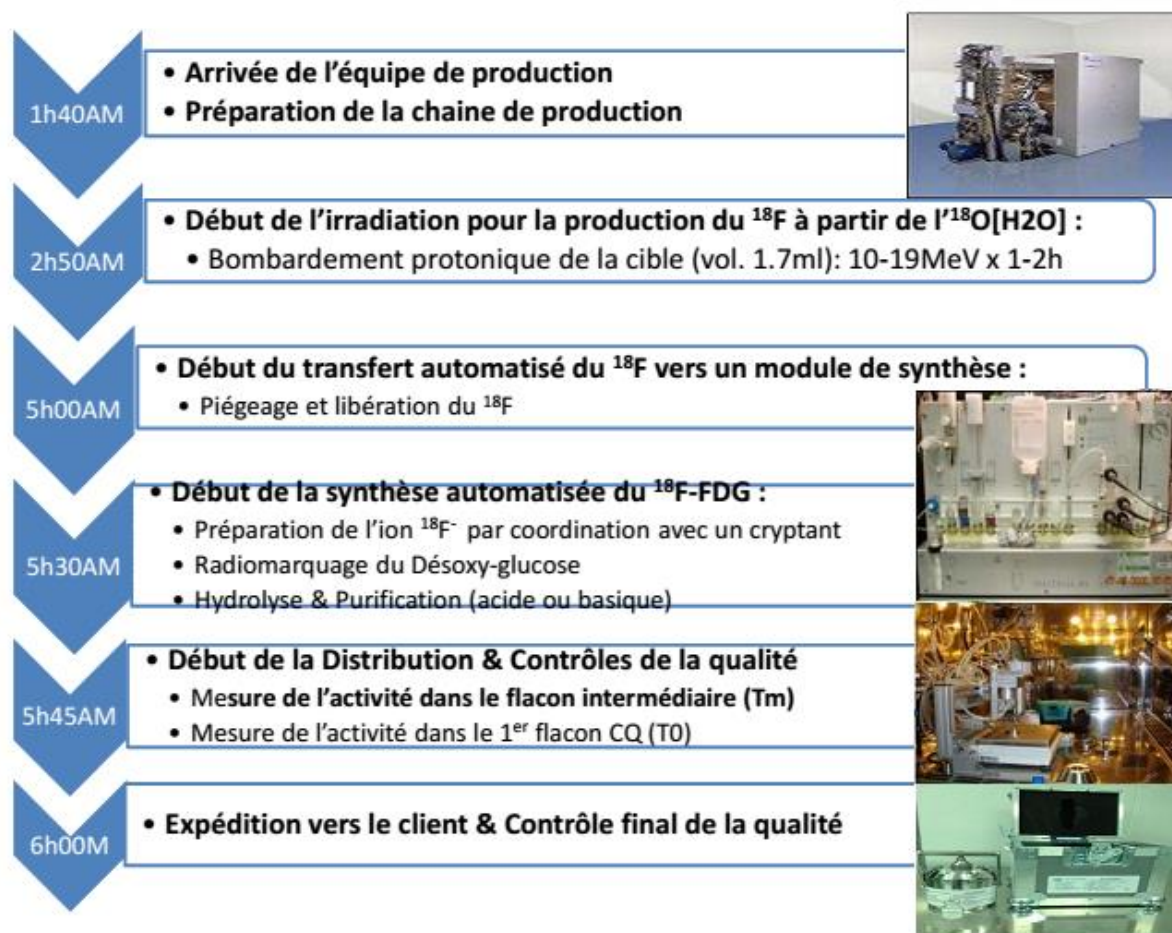


Figure n° 4 : Principales étapes de production du ^{18}F -FDG par CYCLOPHARMA [23,24,26,27]

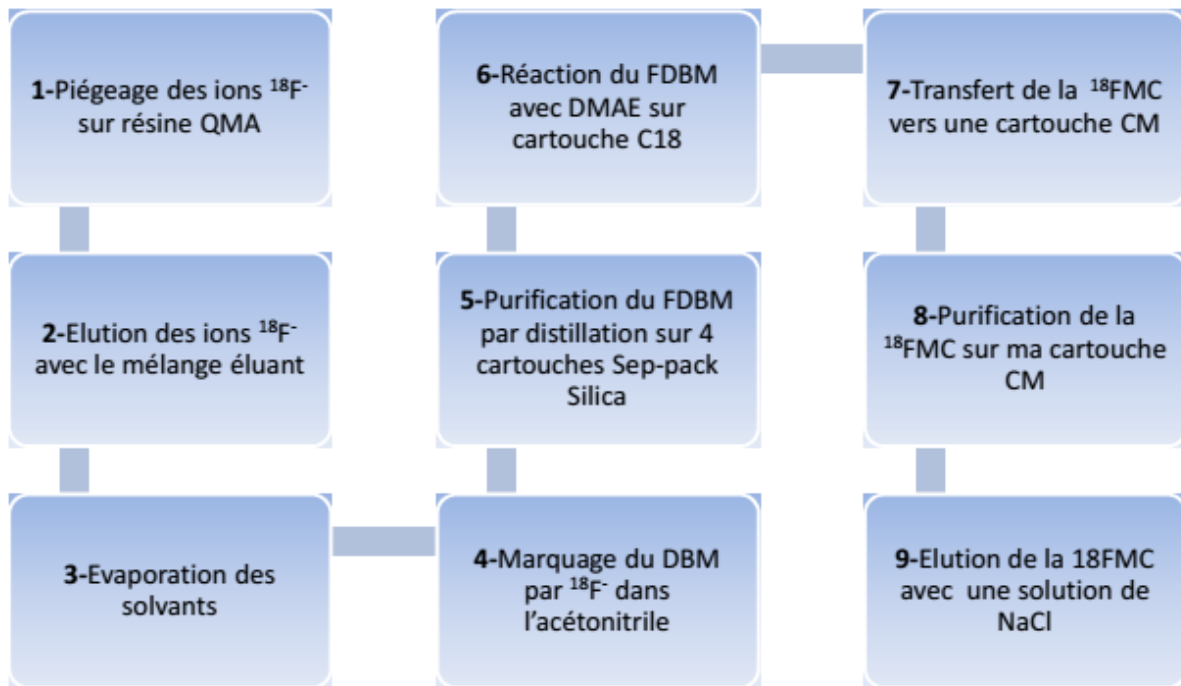


Figure n° 5 : Les principales étapes de la synthèse de la ^{18}F -FMC par CYCLOPHARMA [26]

C2-3 : Les niveaux d'applicabilité des exigences

Pour l'évaluation du niveau d'applicabilité des exigences législatives, réglementaires et normatives en vigueur sur le secteur de la production des MRP par cyclotron ; nous avons utilisé une grille de collecte des données, inspirée notamment des référentiels de BPF en vigueur, et qui comprend **261 items** répartis sur les **12 domaines** suivants :

- Système qualité et gestion des risques ;
- Personnel ;
- Locaux et équipements ;
- Documentation ;
- Production ;
- Contrôle qualité et libération des lots ;
- Activités externalisées ;
- Réclamations, défauts de qualité et rappels de lots ;
- Auto-inspection ;
- Recherches biomédicales ;
- Radioprotection ; et
- Gestion des déchets radioactifs.

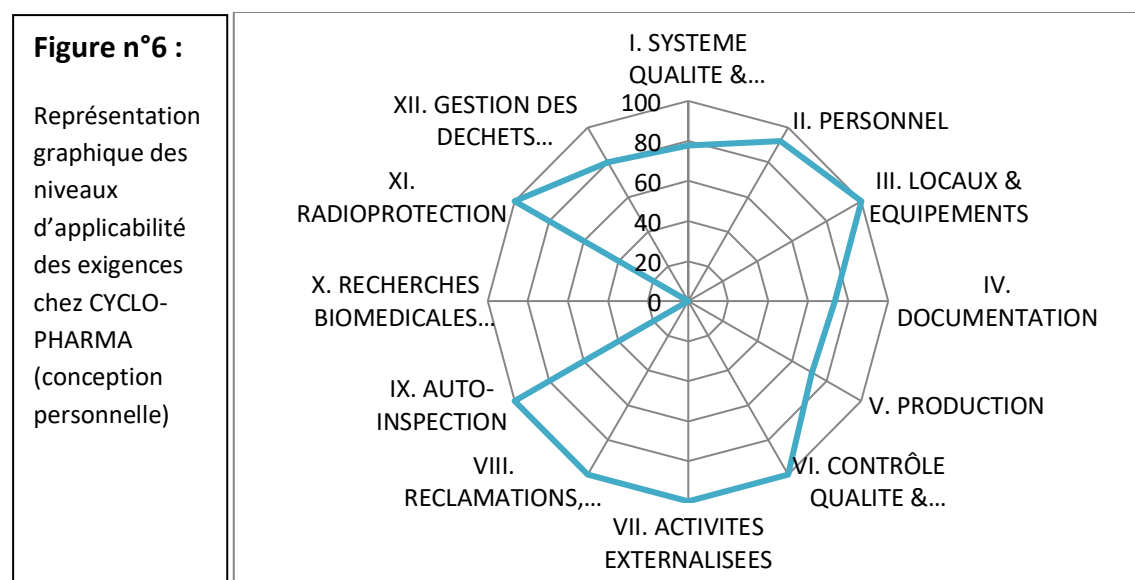
Par ailleurs, l'évaluation du domaine « Production » repose sur les 7 sous – domaines suivants :

- Prescription ;
- Commande ;
- Réception ;
- Préparation ;
- Stockage ;
- Dispensation ; et
- Transport.

Ainsi, l'exploitation de cette grille par les EPI fabricant les MRP par cyclotron, a donné pour les laboratoires CYCLOPHARMA les résultats suivants (tableau n° II et figure n° 6) :

Tableau n° II : Résultats des niveaux d'applicabilité des exigences au niveau de CYCLOPHARMA.

Domaine d'évaluation / Taux d'applicabilité :	%
I. SYSTEME QUALITE & GESTION DU RISQUE	77,78
II. PERSONNEL	92,31
III. LOCAUX & EQUIPEMENTS	100
IV. DOCUMENTATION	73,33
V. PRODUCTION	71,43
VI. CONTRÔLE QUALITE & LIBERATION DES LOTS	100
VII. ACTIVITES EXTERNALISEES	100
VIII. RECLAMATIONS, DEFAUTS DE QUALITE & RAPPELS DE LOTS	100
IX. AUTO-INSPECTION	100
X. RECHERCHES BIOMEDICALES (ESSAIS CLINIQUES)	0
XI. RADIOPROTECTION	100
XII. GESTION DES DECHETS RADIOACTIFS	80



PARTIE IV:
DISCUSSION DES
RESULTATS
ET
RECOMMANDATIONS
POUR ACTIONS
D'AMELIORATION

D1- Textes opposables :

La lecture transversale de l'ensemble des textes législatifs, réglementaires et normatifs applicables à l'activité de production et de commercialisation des MRP produits par cyclotron nous a permis de faire ressortir les points (constats) essentiels suivants :

D1-1 : La réglementation relative aux radioéléments

Selon l'article 186 de la loi n° 142-12 précitée : « la présente loi entre en vigueur au plus tard dans un **délai d'un an** après la publication dans le Bulletin officiel des dispositions réglementaires prises pour l'application du Titre III de la présente loi ».

Concrètement, la publication du décret n° 1-15-557 du 2 moharrem 1437 (16 octobre 2015), pris pour l'application des dispositions du Titre III de la loi n° 142-12 précitée ; a rendu cette dernière applicable après une année de sa publication dans le Bulletin officiel (**article 4** du décret précité).

Ainsi, et conformément à l'article 183 de la loi n° 142-12 précitée :

« Sont transférées à l'Agence, à la date d'entrée en vigueur de la présente loi, les attributions exercées par les départements de la santé et de l'énergie, relevant désormais des missions de l'Agence en application des dispositions la présente loi, notamment en matière d'autorisations, de déclarations, d'agrèments, d'homologations, d'inspections et de contrôles ... ».

Autrement – dit ; les structures centrales du ministère de la santé et de la protection sociale impliquées dans la régulation du marché national des sources de rayonnements ionisants, notamment le CNRP, ont cessé toutes leurs activités exercées en rapport avec les nouvelles missions de l'Agence à partir de l'entrée en vigueur du décret précité pris pour l'application des dispositions du Titre III de la loi n° 142-12 précitée, et portant création de l'Agence.

Par ailleurs, depuis l'entrée en vigueur de cette loi n° 142-12 ; plusieurs dispositions du décret n° 2-97-30 du 25 joumada II 1418 (28 octobre 1997) pris pour l'application de la loi n° 005-71 précitée, relative à la protection contre les rayonnements ionisants, ont été abrogées.

Discussion des résultats et recommandations d'actions pour l'amélioration

En effet, les **principales dispositions remplacées** sont exposées ci-après :

- ✓ Les dispositions de l'**article 2 du décret n° 2-97-30** précité ont été remplacées par celles de l'**article 4 de la loi n° 142-12** précitée comme suit :

Article 2 du décret n° 2-97-30	remplacé par l'article 4 de la loi n° 142-12
<p>Les établissements exerçant l'une ou plusieurs des activités visées à l'art 1er de la loi n°005-71 sont réparties en 2 catégories définies ci-après:</p> <p>➤ Cat. I :</p> <p>--Les accélérateurs de particules dont l'énergie \geq 300 MeV</p> <p>--Les irradiateurs de Cobalt 60 dont l'activité de la source \geq 100 000 Ci (3 700 TBq)</p> <p>--Les assemblages critiques et les réacteurs nucléaires (à l'exception de ceux utilisés à des fins de transport)</p> <p>--Toute installation du cycle du combustible nucléaire ...</p> <p>Font partie de l'installation nucléaire tous les terrains, bâtiments et équipements reliés ou associés auxdits</p> <p>➤ Cat. II :</p> <p>✓ <u>Classe I:</u> Les établissements utilisant les accélérateurs de particules (à l'exclusion des microscopes électroniques et des générateurs de RX) dont l'énergie < 300 MeV</p> <p>✓ <u>Classe II:</u> ... Les établissements utilisant un appareillage d'électroradiologie fixe ou mobile à des fins médicales</p> <p>+ les établissements s'occupant des déchets radioactifs ...</p> <p>✓ <u>Classe III:</u> ... les établissements utilisant les microscopes électroniques</p> <p>La nature des radionucléides composant chaque groupe de radiotoxicité figurant au tableau annexé au présent décret est fixée par arrêté du Ministère de la Santé Publique.</p>	<p>Les activités visées à l'art 2 ci-dessus, ainsi que les installations et les SRI y associées, sont réparties comme suit:</p> <p>➤ Cat. I : regroupe</p> <p>--les installations et activités nucléaires, telles que définies à l'article 1er ci-dessus</p> <p>--les installations de stockage définitif</p> <p>➤ Cat. II :</p> <p>regroupe les installations et activités mettant en œuvre des sources radioactives, à l'exception des [.....]. Elles sont réparties en classes par voie réglementaire, en fonction notamment des risques radiologiques qu'elles présentent</p> <hr/> <p>Complété par l'article 2 du décret n°2-20-131</p> <p>... Les installations, activités et sources de rayonnements ionisants appartenant à la catégorie II sont classées en cinq classes selon les caractéristiques des sources de rayonnements ionisants, leur conception, leurs conditions d'utilisation et les mesures nécessaires pour assurer la sûreté et la sécurité radiologique (traduction).</p> <p>La liste des installations, activités et sources de rayonnements ionisants qui leur sont associées, appartenant à chacune des classes précitées, est arrêtée par arrêté du Chef du gouvernement, prise sur proposition de l'Agence (traduction).</p>

Discussion des résultats et recommandations d'actions pour l'amélioration

- ✓ Les dispositions de l'article 3 du décret n° 2-97-30 ont été remplacées par celles de l'article 7 de la loi n° 142-12 précitée comme suit :

Article 3 du décret n°2-97-30	remplacé par l'article 7 de la loi n°142-12
Les établissements de Cat. I + Classe I / II de la Cat. II doivent faire l'objet d'une autorisation préalable délivrée conformément aux dispositions du titre VIII du présent décret. Les établissements de Classe III de la Cat. II font l'objet d'une déclaration préalable, conformément aux dispositions du même titre VIII	Sans préjudice des dispositions législatives ou réglementaires, doivent faire l'objet, selon le cas, d'autorisation de l'Agence ou de déclaration auprès de cette dernière, selon les modalités fixées par voie réglementaire, les activités, installations et SRI y associées relevant de la Cat. II La liste des activités, installations et SRI y associées, soumises à autorisation de l'Agence ou à déclaration sont fixées par voie réglementaire
	Complété par l'article 3 du décret n°2-2-131
	Les installations et activités des classes I, II, III et IV, ainsi que les sources de rayonnements ionisants qui y sont associées sont soumises à une autorisation délivrée par l'Agence (traduction). Les installations et activités de la classe V, ainsi que les sources de rayonnements ionisants qui y sont associées, font l'objet d'une déclaration auprès de l'Agence (traduction).

- ✓ Les dispositions de l'article premier de l'arrêté du ministre de la santé n° 918-01, pris pour l'application de l'article 4 du décret n°2-97-30 précité, et fixant les cas d'exemption des autorisations et des déclarations, ont été remplacées par celles de l'article premier de l'arrêté n°3-12-21, pris pour l'application de l'article premier du décret n° 2-20-131 relatif aux autorisations et aux déclarations des activités, des installations et des SRI y associées relevant de la catégorie II, comme suit :

Article 1 ^{er} de l'arrêté n° 918-01	remplacé par l'article 1 ^{er} de l'arrêté n°3-12-21
Sont exemptés d'autorisation et de déclaration, les établissements utilisant des substances radioactives dont l'activité totale <ou= aux niveaux d'exemption ci-dessous: -groupe A: 37.10Bq (0,01µCi) -groupe B: 37.102Bq (0,1µCi) -groupe C: 37.103Bq (1µCi) -groupe D: 31.104Bq (10µCi)	Sont exemptées d'autorisation et de déclaration, les activités et installations qui utilisent des matières radioactives dont la concentration d'activité ou l'activité de son nucléide radioactif est inférieure ou égale aux valeurs spécifiées dans les tableaux 1 et 2 contenus dans l'annexe à la présente résolution, ou ... (traduction).

D1-2 : La réglementation relative aux médicaments

La discussion portera sur l'analyse des différentes dispositions législatives, réglementaires et normatives en vigueur, et particulièrement sur leur applicabilité au secteur de la production des MRP par cyclotron.

Ainsi, les dispositions réglementaires en vigueur, notamment le **décret n° 2-14-841** en vigueur précité, relatif à l'AMM, reconnaît clairement dans son **article 3** la particularité de ces MRP. En effet, cet article 3 définit les pièces à fournir en sus de celles prévues à l'article 2 du même décret, quand il s'agit de MRP :

« *Lorsqu'il s'agit d'un MRP, le dossier de demande d'AMM doit comporter outre ...:*

- *La description générale concernant le générateur, la trousse, ou le précurseur ...*
- *un document détaillé sur la dosimétrie interne des rayonnements*
- *les instructions détaillées pour la préparation extemporanée et la CQ de cette préparation et, le cas échéant, la période maximale de stockage durant laquelle [...] le PRP PAE ... ».*

Aussi, l'**article 5** du même décret n° 2-14-841 précité précise clairement que : « *Par dérogation aux dispositions de l'art 2 ci-dessus, l'EPI demandeur n'est pas tenu de fournir les résultats des essais précliniques et cliniques : [...] si l'EPI démontre que les substances actives objet de la demande sont déjà utilisées à des fins thérapeutiques et présentent une efficacité et un niveau de sécurité reconnus par référence à la littérature scientifique publiée* ».

Cette disposition réglementaire, parfaitement applicable pour le cas des MRP produits localement par cyclotron, est souvent respectée au moment de l'évaluation préliminaire des dossiers de demande d'AMM déposés par les EPI concernés ; mais qui devrait être systématiquement applicable si la personne qui effectue la réception de ces dossiers particuliers au niveau de « l'unité des enregistrements » avait la possibilité de définir la différence entre les « nouveaux produits » et les « produits connus ». Autrement – dit, dans un souci d'harmonisation des procédures internes, on ne va pas exiger systématiquement les modules 4 et 5 du dossier format « CTD » pour les MRP produits localement par cyclotron, et on se contentera d'évaluer uniquement les modules 1 – 2 et 3 de ce dossier format « CTD ».

Par la suite, on analysera le **niveau d'applicabilité** de certaines dispositions législatives et réglementaires en vigueur sur le secteur de la production des MRP par cyclotron, et notamment :

D1-2-1 : Le dosage du médicament

Le décret n° 2-14-841 précité, relatif à l'AMM des médicaments à usage humain, définit clairement, dans l'**alinéa 5 de son article 1^{er}**, le dosage d'un médicament comme : « *la teneur du médicament en substance active, exprimée en quantité par unité de prise ou par unité de volume ou de poids en fonction de sa présentation* ».

Cette définition n'est pas applicable aux MRP produits par cyclotron, puisque le principe actif, composé de la molécule d'intérêt biologique marquée par le radioélément radioactif, est exprimé en radioactivité spécifique calculée au moment de la calibration, et que cette radioactivité décroît avec le temps en fonction de sa période active. Autrement – dit, il est impossible de conserver dans le temps la même radioactivité dans une même présentation pharmaceutique du produit fini (par unité de prise ou de volume).

D1-2-2 : Les prix du médicament

S'agissant de médicaments à usage strictement hospitalier, la fixation de leur PPV par l'administration (conformément aux dispositions de l'**article 17** de la loi n° 17-04 et des **articles 2 et 3** du décret n°2-13-852 pris pour son application) n'est pas pertinente puisque les MRP ne seront jamais vendus par les officines de pharmacie. De même que les pays du benchmark ne publient pas les prix de vente de ce type de médicament. Même constat pour l'inapplicabilité de l'**article 11** du décret précité, relatif aux conditions et aux modalités de fixation du prix public de vente des médicaments fabriqués localement ou importés.

Par ailleurs, leurs PH fixés actuellement (conformément aux dispositions de l'**article 72** de la loi n° 17-04 et de l'**article 9** du décret n° 2-13-852 précité) ne sont pas adaptés à l'usage au niveau des centres de médecine nucléaire, puisque le PH d'une présentation multidose, avec une activité spécifique bien calculée au moment de la calibration, n'est pas adapté à une facturation nominative pour la réalisation de l'acte PET-Scan. En effet, un centre de médecine nucléaire n'a pas le droit de facturer à l'unité un médicament acheté de l'EPI en multidoses. Sans oublier que la « dose » change entre le premier malade et le cinquième malade, alors que le prix de la « dose » ne change pas entre les cinq malades. Quid pour les MRP qui sont commercialisés par les EPI et facturés par les centres de médecine nucléaire sans que leurs « PPV » et/ou « PH » ne soient encore publiés dans le Bulletin officiel ! ...

Aussi, une présentation d'un MRP peut contenir entre une à cinq doses au maximum (selon la commande du centre de médecine nucléaire), alors que le PH fixé par l'administration est unique qu'il s'agit d'une dose ou cinq doses.

Enfin, avec l'élargissement de la couverture sanitaire universelle dans le care de l'AMO, ces MRP ne peuvent pas être remboursés en sus de l'acte puisqu'ils ne figurent pas dans la liste des médicaments remboursables révisée et publiée par l'ANAM.

D1-2-3 : Les autorisations

En application des dispositions des **articles 75 et 76** de la loi n° 17-04 en vigueur, l'Administration accorde aux EPI des autorisations préalable et définitive en considération des exigences normatives en vigueur, notamment en matière : de qualité des locaux et des équipements, et de la qualification de son personnel.

En effet, la fabrication des MRP produits par cyclotron doit se faire dans des BPF et BPD édictées par l'administration après avis du CNOP, et ce conformément aux dispositions de l'**article 20** de la loi n° 17-04 en vigueur.

Par ailleurs, en absence des BPF et BPD opposables par des textes nationaux, l'Administration exploite pour ses outils de travail les BPF Européennes, facilement adoptées par les EPI qui visent les référentiels internationaux pour pouvoir exporter leurs médicaments.

Toutefois, ces mêmes EPI opérant dans la fabrication des MRP par cyclotron sont soumis à d'autres autorisations délivrées par l'AMSSNuR pour pouvoir « produire » et « vendre » leurs MRP ; au même moment que ces EPI sont préalablement autorisés par le SGG après avis du Ministère de la santé, et que ces MRP possèdent déjà une AMM pour leur commercialisation. Ces autorisations délivrées par l'AMSSNuR, même si elles sont complémentaires puisqu'elles représentent une garantie du respect des EPI aux exigences législatives et normatives en matière de protection contre les rayonnements ionisants ; elles représentent pour ces EPI des procédures administratives assez lourdes, au même moment où l'Etat marocain incite ses départements publics à mettre en œuvre des dispositions adaptées pour respecter les exigences de la **loi n° 55-19**, promulguée par le Dahir n° 1-20-06 du 11 rajeb 1441 (6 mars 2020), et relative à la simplification des procédures et des formalités administratives.

Enfin, l'entretien avec les responsables de la DMP nous a permis de constater que les projets de textes préparés pour la mise en œuvre des BPF et BPD, notamment les lignes directrices particulières aux MRP, ont été élaborés sans concertation préalable avec l'AMSSNuR pour pouvoir intégrer les exigences de radioprotection dans un document commun qui regroupe l'ensemble des exigences auxquelles ces EPI seront soumis, en complément des dispositions de l'arrêté du ministère de la santé n° 902-08 du 17 rajeb 1429 (21 juillet 2008) fixant notamment les normes techniques relatives aux établissements pharmaceutiques.

D1-2-4 : Les stocks de sécurité

Conformément aux dispositions de l'**article 84** de la loi n° 17-04 en vigueur :

« ...les établissements pharmaceutiques sont tenus de détenir un stock de sécurité des médicaments qu'ils fabriquent, importent ou distribuent pour assurer l'approvisionnement normal du marché ».

Cette disposition législative n'est pas applicable aux MRP produits par cyclotron, puisqu'ils ne sont pas stockables au-delà de dix fois la période de son radioélément radioactif.

Toutefois, nous avons soulevé cette particularité lors de notre entretien avec le pharmacien responsable des laboratoires CYCLOPHARMA, et pour laquelle il a pu mettre en place un Plan de Gestion des Risques (PGR) adapté à son domaine d'activité. En effet, après l'entrée en vigueur en 2016 des nouvelles exigences réglementaires relatives à la mise en place d'un PRG ; il a mené avec son staff technique une approche de minimisation des risques axée sur la gestion des ruptures des matières premières et des articles de conditionnement nécessaires pour la fabrication de ses MRP par cyclotron, lui permettant ainsi de mettre en place un PGR capable d'anticiper les ruptures en produits finis. Son PGR ainsi élaboré a été envoyé à la DMP pour évaluation en vue d'obtenir son approbation éventuellement.

D1-2-5 : Le « Radiopharmacien » en EPI

L'**article 101** de la loi n° 17-04 en vigueur a spécifié que : *« Le pharmacien responsable d'un EPI [...] qui exploite et détient des médicaments ou produits contenant des radioéléments artificiels doit être qualifié en la matière, ou être assisté d'une personne compétente ayant cette qualification ».*

En effet, ce « Pharmacien responsable » (PR) doit avoir la formation nécessaire en sciences radiopharmaceutiques pour pouvoir exercer pleinement ses responsabilités sur l'ensemble des opérations qui constituent les actes pharmaceutiques, et ce conformément aux dispositions de l'**article 117** de la loi n° 17-04 précitée.

Autrement – dit, la présence d'un « radiopharmacien » qualifié, capable de gérer les équipes de production dans le respect des exigences en matière de protection contre les rayonnements ionisants pour les travailleurs, le public et l'environnement ; doit être une exigence incontournable pour garantir la qualité du produit fini, dans la mesure où il incombe à lui seul de libérer chaque lot fabriqué localement. ...

D2- Les résultats de l'évaluation des niveaux d'applicabilité des exigences opposables

L'analyse des résultats issus de l'exploitation de la grille de collecte au niveau les laboratoires CYCLOPHARMA (exposés dans le tableau n° 1 et la figure n° 6 ci-dessus) ; nous permet de constater des **niveaux d'applicabilité des exigences en vigueur très satisfaisants**, allant de **71.43%** pour la production jusqu'à **100%** pour les locaux et équipements, le CQ et libération des lots, les activités externalisées, les réclamations et auto-inspection, et la radioprotection.

Ces résultats montrent sans aucun doute le niveau élevé de maîtrise de l'activité de production des MRP par cyclotron, dans tous ses aspects pharmaceutiques et radiologiques, expliquée en grande partie par la maturité des équipes managériales de l'EPI. A ce titre, il convient de préciser que certains pays ont remplacé l'approche de « contrôle réglementaire » par celle « d'accompagnement réglementaire », basée sur une culture de sûreté et de sécurité suffisante pour allouer les ressources nécessaires.

Par contre, les recherches biomédicales autorisées par l'Administration pour les MRP produits par cyclotron restent inapplicables dans notre contexte national, vu que l'EPI est incapable d'assurer la promotion de ses essais cliniques conformément aux exigences de la **loi n° 28-13** relative à la protection des personnes participant aux recherches biomédicales en vigueur, et des dispositions de la **décision ministérielle n° 02/DRC du 03 décembre 2012** relative aux recherches biomédicales interventionnelles.

Enfin, ces résultats obtenus à partir de cette recherche pourront être utilisés par les responsables de l'Administration publique, les managers industriels et les responsables des unités de production, pour une aide à la prise de décision, ainsi qu'un management opérationnel des processus, et ceci afin d'améliorer la prise en charge des malades admis au niveau des services de médecine nucléaire.

D3- Recommandations d'actions pour l'amélioration :

L'analyse des résultats de notre étude sur l'applicabilité des exigences opposables sur le secteur de l'industrie de production des MRP par cyclotron au Maroc, a permis de sortir avec un **constat très clair assez satisfaisant dans sa globalité**.

Toutefois, on peut conclure ce travail de recherche en proposant des recommandations d'actions pour l'amélioration qui s'imposent en vue de renforcer la qualité des services rendus par l'Administration et de la sécurité des prestations offertes.

Ainsi, nous nous permettons de catégoriser ces propositions de recommandations en **trois niveaux** :

D3-1 : Procédures et formalités administratives

En se basant sur les dispositions législatives et réglementaire en vigueur, notamment celles de relatives de la **loi n° 55-19** relative à la simplification des procédures et des formalités administratives par l'Etat ; le développement de mécanismes d'une collaboration étroite, complémentaire et coordonnée entre les Administrations publiques impliquées dans l'octroi des autorisations pour les EPI fabricant les MRP, notamment ceux par cyclotron, s'impose à tous les niveaux de l'exercice de la radiopharmacie (depuis la fabrication chez l'industriel jusqu'à l'utilisation chez le centre de médecine nucléaire).

Cette collaboration sera bénéfique à la fois pour l'Administration que pour les EPI « clients », à travers notamment l'élaboration et la publication commune des BPF et BPD en vigueur, et la création d'un « **guichet unique** » pour le dépôt et le suivi des demandes d'autorisation spécifiques à ce secteur industriel très particulier. D'autant plus que l'entretien avec les différents responsables des deux administrations concernées a révélé la disponibilité des deux parties pour développer cette collaboration.

D3-2 : Fixation des prix de vente et de remboursement

S'agissant de **médicaments à usage strictement hospitalier**, administrés à des patients éligibles avec des « doses » adaptées à chaque type d'examen radiologique demandé par le clinicien ; une adaptation des modalités de fixation des prix de ces MRP présentés en **flacons monodoses** s'imposerait pour permettre à la fois une meilleure transparence dans leur **facturation** (conformément aux dispositions de la **loi n° 65-00** portant code de la couverture médicale de base en vigueur), mais également pour assurer une meilleure prise en charge pour leur remboursement par les caisses d'assurance maladie éventuellement.

En effet, il faut accompagner les EPI détenteurs d'AMM de ces MRP pour obtenir leurs prix de vente (notamment le ^{18}F -FMC qui est actuellement commercialisé sans prix fixé par l'Administration), avec une adaptation des modalités du benchmark plus spécifique à cette catégorie de médicaments.

D3-3 : Développement du secteur de la radiopharmacie [28,29]

La généralisation de la couverture sanitaire universelle (CSU) dans le cadre de l'AMO imposera la prise en charge de tout citoyen marocain dans des conditions d'accès géographique et financière moins contraignantes pour le « patient », mais également pour le « système de santé ». En effet, devant la contrainte d'approvisionner l'ensemble des centres de médecine nucléaire du Royaume en raison de la spécificité radiophysique de ces MRP utilisés en PET-Scan ; le développement de cette industrie privée en partenariat avec le secteur public, notamment les CHU (conformément aux dispositions de la **loi n° 86-12** relative aux contrats de partenariat public – privé en vigueur), ne pourra qu'améliorer la **recherche biomédicale** dans cette discipline de médecine nucléaire au Maroc, mais également améliorer la qualité de prise en charge de nos malades résidents au niveau des régions éloignées (comme les régions du Sud, la région de Fès – Meknès et de l'Oriental, par exemple), à travers **la disponibilité et l'accessibilité géographiques** à des centres plus proches, améliorant ainsi le parcours du « patient » .

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

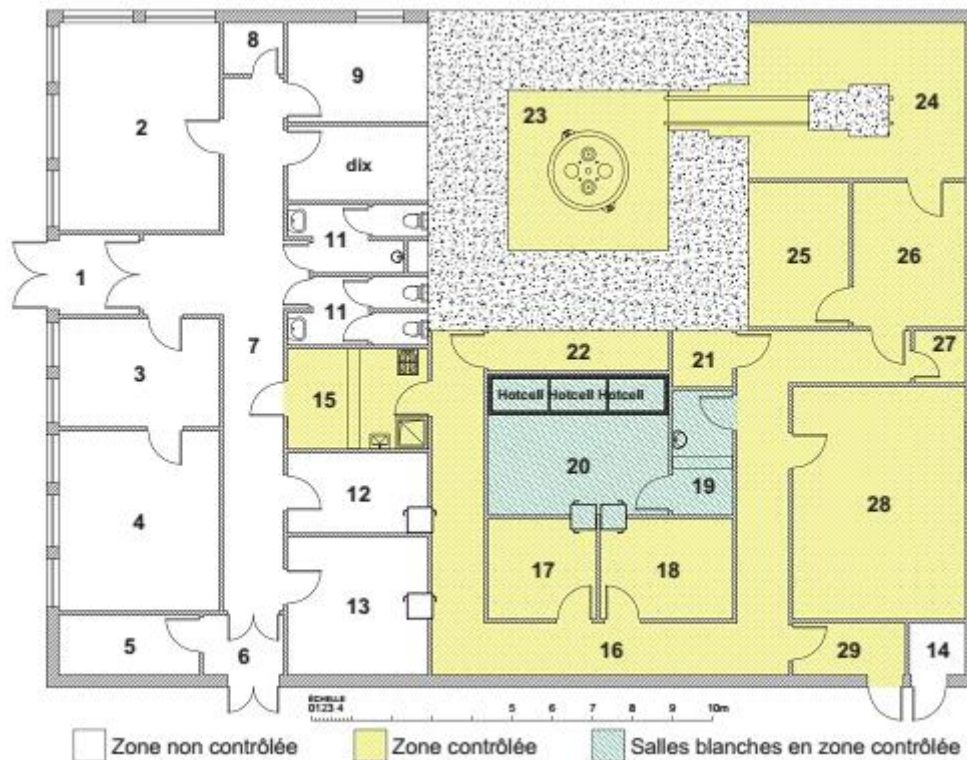
Bibliographie bibliographiques (y compris législatives et réglementaires en vigueur) :

- 1- Dahir n° 1-06-151 du 30 chaoual 1427 (22 novembre 2006) portant promulgation de la loi n° 17-04 portant code du médicament et de la pharmacie (publié dans le BO n° 5480 du 7 décembre 2006) ; et ses textes d'application ;
- 2- DESUZINGES D. 2000. Les radiopharmaceutiques et la radiopharmacie : aspects réglementaire et techniques. ENSP Rennes ;
- 3- EDQM, "General Chapter: Detection and measurement of radioactivity, European Pharmacopoeia: Eighth Edition, 50, Vol. 2.2.66, Council of Europe, Strasbourg (2014) ;
- 4- Décret n° 2-14-841 du 19 chaoual 1436 (5 août 2015) relatif à l'autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain ;
- 5- Décret n° 2-94-285 du 17 Joumada II 1415 (21 novembre 1944) relatif aux attributions et à l'organisation du ministère de la santé publique (publié dans le BO n° 4286 du 21 décembre 1994) ;
- 6- Décret n° 2-97-30 du 25 Joumada II (28 octobre 1997) pris pour l'application de la loi n° 005-71 du 21 Chaabane 1391 (12 octobre 1971) relative à la protection contre les rayonnements ionisants (publié dans le BO n° 4540 du 4 décembre 1997) ;
- 7- Dahir n° 1-14-149 du 25 Chaoual 1435 (22 août 2014) portant promulgation de la loi n° 142-12 relative à la sûreté et à la sécurité nucléaires et radiologiques, et à la création de l'AMSSNuR (publié dans le BO n° 6292 du 18 septembre 2014) ;
- 8- Décret n° 2-15-557 du 2 moharrem 1437 (16 octobre 2015) pris pour l'application du titre III de la loi n° 142-12 relative à la sûreté et à la sécurité nucléaires et radiologiques, et à la création de l'AMSSNuR (publié dans le BO n° 6407 du 26 octobre 2015) ;
- 9- Guide des Bonnes pratiques de fabrication des médicaments – Annexe 3 : Fabrication des médicaments radiopharmaceutiques ;
- 10- Cyclotron produced radionuclides : guidelines for setting up a facility AIEA technical reports series n° 471 ;
- 11- Cyclotron produced radionuclides : guidance on facility design and production of [¹⁸F]Fluorodeoxyglucose (FDG). AIEA radioisotopes and radiopharmaceuticals series n° 3 ;
- 12- Alternative radionuclide production with a cyclotron. 2021. IAEA radioisotopes and radiopharmaceuticals reports n°4 ;
- 13- Quality control in the production of radiopharmaceuticals. IAEA – TECDOC – 1856 ;
- 14- ZOUAOUI A. 2016. Le plan de gestion des risques liés aux médicaments. Faculté de médecine et de pharmacie de Rabat ;
- 15- Décret n° 2-20-131 du 13 rajeb 1442 (25 février 2021) au sujet des autorisations et des déclarations des activités et des installations et des sources radioactives y associées de la catégorie II (publié dans le BO n° 6968 du 11 mars 2021) ;
- 16- Directive européenne n° 2004/83/CE du 6 novembre 2001 ;
- 17- LAMPTEY E.N.L. 2012. La réglementation des radiopharmaceutiques : état des lieux. Faculté de médecine et de pharmacie de Rabat ;

- 18- POTDEVIN-VERDIER J. 2013. Evaluation des pratiques professionnelles en radiopharmacie et amélioration de la sécurité du médicament radiopharmaceutique au CHR de Metz-Thionville. Université de Lorraine ;
- 19- Radiation safety of accelerator based radioisotope production facilities. IAEA safety standards for protecting people and the environment. Specific safety guide n° SSG-59 ;
- 20- COTTA M. 2017. Sécurisation du circuit du médicament : Elaboration d'un programme de formation et d'habilitation des personnels impliqués dans la radiopharmacie. UFR des sciences pharmaceutiques, Université de Caen ;
- 21- TAHIRI Z., OUCHAHMI K. Régime des autorisations et des déclarations (cours Master). 2021. Faculté de médecine et de pharmacie de Rabat ;
- 22- Guideline on radiopharmaceuticals. 2008. Committee for human medicinal products. European medicines agency ;
- 23- BELLAHCEN M. 2015. Le désoxyglucose marqué au fluor-18 : premier traceur de la TEP au Maroc. Faculté de médecine et de pharmacie de Rabat ;
- 24- EL HORMAOUI M. 2014. Les radiopharmaceutiques de la production à l'injection : l'exemple du ^{18}F -FDG. Faculté de médecine et de pharmacie de Rabat ;
- 25- <http://www.rimpharma.com/flurim/> & <http://www.rimpharma.com/fluorocholine-rim/>;
- 26- AOUD R. 2014. TEP au ^{18}F -FDG : premier radiopharmaceutique produit au Maroc, et son apport dans le cancer broncho-pulmonaire. Faculté de médecine et de pharmacie de Rabat ;
- 27- ZAITAR M. 2012. Les médicaments radiopharmaceutiques à usage diagnostique et thérapeutique. Faculté de médecine et de pharmacie de Rabat ;
- 28- Puja Daya – News 22/06/2022. <https://www.iaea.org/fr/newscenter/news/les-cyclotrons-contribuent-a-accroitre-la-production-de-radiopharmaceutiques>, Bureau de l'information et de la communication de l'AIEA ;
- 29- BELLAHCEN M. 2015. Intérêt de la TEP dans la maladie d'Erdheim-Chester. Faculté de médecine et de pharmacie de Rabat.

ANNEXES

Annexe n° 1 : Exemple d'installation de type I conçue pour la production du FDG



Source : Rapport technique de l'AIEA n° 471 - 2009

Cette installation est conçue pour produire du FDG en vue d'une utilisation locale et/ou d'une distribution aux hôpitaux proches. A cette fin, un cyclotron de 9 à 19 MeV est adéquat. Le cyclotron dans cet exemple est un cyclotron non blindé. Alternativement, on peut placer un cyclotron auto-blindé dans la même empreinte de la voûte de blindage présentée dans une pièce légèrement blindée. Les boîtes de dosage, de préparation stérile et de synthèse se trouvent toutes dans une salle blanche séparée du reste de l'installation par un sas personnel. Les matières premières et les kits de synthétiseur entrent dans la salle blanche par un sas matériel, depuis un laboratoire préparatoire. Les doses peuvent être transférées de la zone de synthèse vers la zone de conditionnement pour la distribution et pour le contrôle qualité à travers un sas de matériau. Il y a un couloir de service pratique derrière les cellules chaudes, qui peut être omis s'il n'est pas requis par la conception particulière des cellules chaudes. Les cellules chaudes sont situées le plus près possible de la voûte du cyclotron, pour garder les lignes de transfert aussi courtes que possible.

Annexe n° 1 (suite) : La légende avec les spécifications de chaque espace et/ou local

Salle N°	Fonction	Classification	Superficie (m²)	Volume d'air renouvelé (L/h)	Diff. Pression (Pa)
1	Entrée personnel	Non contrôlé	4	NA	NA
2 à 4	Bureaux personnel	Non contrôlé	50	NA	NA
5	Stockage/quarantaine	Non contrôlé	5	NA	NA
6	Entrée matériel	Non contrôlé	3	NA	NA
7	Couloir	Non contrôlé	24	NA	NA
8	Conciergerie	Non contrôlé	2	NA	NA
9	Cuisine	Non contrôlé	9	NA	NA
10	Archives	Non contrôlé	7	NA	NA
11	Toilettes	Non contrôlé	12	NA	NA
12	Stockage conteneurs	Non contrôlé	7	NA	NA
13	Stockage MP libérés	Non contrôlé	12	NA	NA
14	Stockage gaz	Non contrôlé	2	NA	NA
15	SAS personnel/ZAC	Contrôlé	9	5 – 10	-5
16	Couloir	Contrôlé	34	5 – 10	-10
17	Labo préparation	Contrôlé	7	5 – 10	-10
18	Emballage	Contrôlé	8	5 – 10	-10
19	SAS personnel/SB	Contrôlé	5	10 – 20	+5
20	Labo fab. MRP	Contrôlé	16	10 – 20	+20
21	Déchets radioactifs	Contrôlé	3	5 – 10	-25
22	Couloir/cell. chaudes	Contrôlé	5	5 – 10	-25
23	Voûte blindée Cyclotron	Contrôlé	64	10 – 20	-60
24	Salle de service	Contrôlé	21	10 – 20	-30
25	Alimentation	Contrôlé	9	10 – 20	-30
26	Contrôle du cyclotron	Contrôlé	10	5 – 10	-10
27	Conciergerie	Contrôlé	2	5 – 10	-10
28	Labo CQ	Contrôlé	25	5 – 10	-10
29	SAS DMx / Sortie URG	Contrôlé	4	5 – 10	-5

Annexe n° 2 : Exemple de formulaire de demande d'autorisation auprès de l'AMSSNuR

ROYAUME DU MAROC
Le Chef du Gouvernement
Agence Marocaine de Sûreté
et de Sécurité Nucléaires et Radiologiques



المملكة المغربية
رئيس الحكومة
الوكالة المغربية للأمن والسلامة في
المجالين النووي والإشعاعي

D-4

DEMANDE D'AUTORISATION D'IMPORTATION, DE DETENTION ET D'UTILISATION DE RADIOELEMENTS ET D'APPAREILS ELECTRIQUES EMETTANT DES RAYONNEMENTS IONISANTS DANS LE CADRE DE LA MEDECINE NUCLÉAIRE ET DE BIOLOGIE MÉDICALE

- La loi 142-12 du 18 Septembre 2014 relative à la Sûreté et à la Sécurité Nucléaires et Radiologiques et à la création de l'Agence Marocaine de Sûreté et de Sécurité Nucléaires et Radiologiques 'AMSSNuR' ;
- Décret n° 2-97-30 relatif à la protection contre les rayonnements ionisants ;
- Décrets 2-97-132 du 25 Joumada II 1418 -28 Octobre 1997 relatif à l'utilisation des rayonnements ionisants à des fins médicales ou dentaires.

I- RENSEIGNEMENTS SUR LE REQUERANT

1- Demandeur :

Je soussigné (nom, prénom) :

Qualité :

Adresse :

Tél : Fax : Email :

Sollicite l'autorisation d'importation, de détention, et d'utilisation de radioéléments artificiels à des fins de Médecine Nucléaire et ou de Biologie Médicale.

2- Importateur *:

Nom et Prénom :

Fonction dans l'établissement :

Adresse :

Tél : Fax : Email :

Statut Juridique et registre de commerce :

*A remplir si Etablissement Importateur et Etablissement Utilisateur sont différents

3- Statut juridique de l'établissement où s'exerce l'activité :

Secteur Public Secteur Privé

Nom :

Adresse :

Tél : Fax : Email :

Statut Juridique : N° d'agrément :

ou N° d'autorisation d'exercice pour le secteur privé :

D-4

7 Angle Rues Moulay Hfid-Abou Jaad, Hassan - 10 000, Rabat. - B.P. 1306 R.P,
Rabat - contact@amssnur.org.ma - www.amssnur.org.ma - +212 5 37 73 97 00

Annexe n° 3 : Grille de collecte des données

Grille d'entretien - V.1

GRILLE DE COLLECTE DESTINEE AU RADIOPHARMACIEN RESPONSABLE DE L'ETABLISSEMENT PHARMACEUTIQUE INDUSTRIEL

Identification du site d'étude :

Nom de l'EPI :

Adresse :

Date d'autorisation de l'EPI par les autorités sanitaires :

Date d'autorisation de l'EPI par les autorités nucléaires :

Périmètre des activités :

Nombre de clients en 2021 :

Distance moyenne avec les clients (en km):

Cyclotron

Type / Marque:

Energie :

B. Type de traceurs produits			
A		L'EPI gère des médicaments radiopharmaceutiques à visée diagnostique, non émetteurs de positons et a les moyens en relation avec cette activité	oui
B		L'EPI gère des médicaments radiopharmaceutiques à visée diagnostique, émetteurs de positons et a les moyens en relation avec cette activité	oui
C		L'EPI gère des médicaments radiopharmaceutiques à visée thérapeutique et a les moyens en relation avec cette activité	oui
D		L'EPI gère des médicaments radiopharmaceutiques pour essais cliniques et a les moyens en relation avec cette activité	non

Nombre de traceurs et/ou MRP produits (autorisés et/ou en cours d'enregistrement)

MRP 1 DCI : / NOM DE SPECIALITE:

MRP 2 DCI : / NOM DE SPECIALITE:

MRP 3 DCI : / NOM DE SPECIALITE:

MRP 4 DCI : / NOM DE SPECIALITE:

MRP 5 DCI : / NOM DE SPECIALITE:

DATE(S) D'AMM : 1-...../ 2-...../ 3-.....

DATE(S) D'AMM : 1-...../ 2-...../ 3-.....

DATE(S) D'AMM : 1-...../ 2-...../ 3-.....

DATE(S) D'AMM : 1-...../ 2-...../ 3-.....

DATE(S) D'AMM : 1-...../ 2-...../ 3-.....

E: Exigence législative, réglementaire ou normative
R: Recommandation de bonnes pratiques

N° Item	E	R	Item	OUI	NON	NA	Commentaires
I. SYSTEME QUALITE & GESTION DU RISQUE							
1	1		Il existe un système de management de la qualité approprié, bien défini et documenté (manuel qualité est établi et contient la description du système de gestion de la qualité, y compris les responsabilités de l'encadrement)				
2	2		Des dispositions sont prises pour que la fabrication, l'approvisionnement et l'utilisation de matières premières et des articles de conditionnement soient corrects, pour la sélection et le suivi des fournisseurs, et pour vérifier que chaque livraison provient de la chaîne d'approvisionnement approuvée				
3	3		Des dispositions sont en place pour l'évaluation prospective des changements planifiés et leur approbation avant mise en œuvre, en tenant compte de la notification et de l'approbation réglementaires quand elles sont nécessaires				
4	4		Après la mise en œuvre de tout changement, une évaluation est entreprise pour confirmer que les objectifs de qualité ont été atteints et qu'il n'y a pas eu d'impact délétère fortuit sur la qualité du produit				
5	5		La direction s'assure qu'un système qualité pharmaceutique efficace est en place, doté des ressources nécessaires et que les rôles, les responsabilités et autorités sont définies, communiquées et mises en œuvre dans toute l'organisation				
6	6		Une revue périodique de la performance du système qualité pharmaceutique impliquant la direction être réalisée, afin d'identifier les opportunités d'amélioration continue des produits, des processus et du système lui-même				
7	7		L'EPI dispose d'un référent qualité formé au management de la qualité, qui intervient en activité nucléaire				
8	8		Un système documentaire (incluant un manuel qualité et des documents qualité) existe pour toutes les activités nucléaires.				
9	9		Les documents qualité sont mis à jour régulièrement				
10	10		La mise à jour des documents qualité de l'activité nucléaire est répercutée dans les documents qualité de l'EPI et dans les logiciels, le cas échéant				
11	11		Le système documentaire est mis à disposition du personnel concerné				
12	12		La diffusion des documents qualité au personnel est maîtrisée et enregistrée				
13	13		Des évaluations des pratiques professionnelles (EPP) sont mises en place et régulièrement réalisées				
14	14		Des actions d'amélioration de la qualité sont périodiquement identifiées et planifiées				
15	15		La gestion des non conformités est organisée (signalement, enregistrement, suivi...) pour l'ensemble des activités nucléaires				
16	16		Une analyse des risques à priori est réalisée dans l'ensemble des activités nucléaires				
17	17		Il existe un document qualité définissant le circuit des MRP				
18	18		Il existe un ou des document(s) qualité relatif(s) aux règles d'habillage et aux modalités d'entrée et de sortie dans l'EPI				
19	19		Il existe un ou des document(s) qualité relatif(s) à l'approvisionnement des MRP				
20	20		Il existe un ou des document(s) qualité relatif(s) à la gestion des MRP				
21	21		Il existe un ou des document(s) qualité relatif(s) à la préparation des MRP à visée diagnostique				
22	22		Il existe un ou des document(s) qualité relatif(s) à la préparation des MRP à visée thérapeutique				

23	23		Il existe un ou des document(s) qualité relatif(s) au contrôle qualité des MRP			
24	24		Il existe un ou des document(s) qualité relatif(s) à la libération des préparations de MRP			
25	25		Il existe un ou des document(s) qualité relatif(s) à la distribution des MRP			
26	26		Il existe un ou des document(s) qualité relatif(s) aux règles de gestion des MRP non conformes			
27	27		Il existe des documents qualité relatifs aux modalités d'utilisation en conditions normales des dispositifs et équipements de préparation (enceinte blindée, hotte à flux laminaire, centrifugeuse ...)			
28	28		Il existe des documents qualité relatifs aux modalités d'utilisation en conditions normales des dispositifs et équipements de contrôle qualité des préparations (radiochromatographe, HPLC, étuves ...)			
29	29		Il existe des documents qualité relatifs aux modalités d'utilisation en conditions normales des dispositifs et équipements de mesure et de détection de la radioactivité (activimètre, débitmètre, contaminomètre ...)			
30	30		Il existe des documents qualité relatifs aux modalités d'utilisation en conditions normales du système d'information			
31	31		Si besoin, il existe des documents qualité relatifs aux modalités d'utilisation en mode dégradé des dispositifs et équipements de préparation (enceinte blindée, hotte à flux laminaire, centrifugeuse ...)			
32	32		Il existe un ou des document(s) qualité relatif(s) aux modalités de préparation et de distribution des MRP en mode dégradé			
33	33		Si besoin, il existe des documents qualité relatifs aux modalités d'utilisation en mode dégradé des dispositifs et équipements de contrôle qualité des préparations (radiochromatographe, HPLC, étuves ...)			
34	34		Si besoin, il existe des documents qualité relatifs aux modalités d'utilisation en mode dégradé des dispositifs et équipements de mesure et de détection de la radioactivité (activimètre, débitmètre, contaminomètre ...)			
35	35		Si besoin, il existe des documents qualité relatifs aux modalités d'utilisation en mode dégradé du système d'information			
36	36		Il existe un ou des document(s) qualité relatif(s) aux modalités de surveillance des locaux où sont réalisés les préparations et les contrôles des préparations (température, relevé de pression) et des équipements de stockage (température).			
37	37		Il existe un ou des document(s) qualité relatif(s) aux modalités de contrôle de l'environnement de production (contrôle particulaire, microbiologique, ...)			
38	38		Il existe un ou des document(s) qualité décrivant la conduite à tenir en cas de contamination radioactive (surfaces et matériel)			
39	39		Il existe un ou des document(s) qualité décrivant la conduite à tenir en cas de contamination microbiologique ou de contrôle particulaire non conforme			
40	40		L'ensemble du personnel de l'EPI bénéficie de séances de sensibilisation aux erreurs de préparation des MRP			
41	41		Des réunions d'analyse des erreurs de préparation des MRP avérées ou évitées ont lieu autant que de besoin			
42	42		Toutes les actions correctrices décidées durant ces réunions pluridisciplinaires sont mises en place dans le délai prévu			
43	43		La diffusion des actions correctrices décidées durant ces réunions pluridisciplinaires est faite à l'ensemble des personnels pharmaceutiques et non pharmaceutiques concernés			
44	44		Il existe un tableau de bord formalisant le suivi des actions correctives			
45	45		Une évaluation des risques peut être effectuée afin de déterminer les différentiels de pression appropriés, le sens de l'écoulement de l'air, et la qualité de l'air			

II. PERSONNEL			
46	1		L'activité nucléaire est gérée par un ou plusieurs radiopharmaciens
47	2		Les délégations de responsabilités au sein de l'EPI sont consignées dans un document écrit, disponibles sous format papier ou informatique, accessibles et connues
48	3		Le temps radiopharmacien est en adéquation avec les activités de la préparation radiopharmaceutique
49	4		Une permanence radiopharmaceutique est assurée durant les heures d'ouverture de l'installation nucléaire
50	5		Le personnel effectuant des activités nucléaires est intégré à l'organigramme <u>fonctionnel</u> de l'EPI
51	6		Le personnel effectuant des activités nucléaires est intégré à l'organigramme <u>hiérarchique</u> de l'EPI
52	7		Seul du personnel qualifié et compétent est affecté aux activités nucléaires
53	8		Tous les personnels affectés à la préparation et au contrôle qualité sont placés sous l'autorité technique du radiopharmacien
54	9		Tous les personnels affectés aux activités de gestion, approvisionnement et distribution des MRP sont placés sous l'autorité technique du radiopharmacien
55	10		Des fiches de poste écrites et validées définissant des tâches spécifiques pour chaque poste de travail existent pour chaque catégorie de personnel (pharmaceutique et non pharmaceutique)
56	11		Un système d'habilitation est en place pour le personnel impliqué dans l'activité nucléaire
57	12		La décision d'habilitation est validée par le radiopharmacien
58	13		La décision d'habilitation est régulièrement renouvelée par le radiopharmacien
59	14		Le volume d'activité (nombre de préparation / jour, nombre de préparations simultanées, nombre de doses distribuées) est adapté aux ETP pharmaceutiques
60	15		La formation des stagiaires et étudiants accueillis dans l'EPI est organisée par le radiopharmacien
61	16		Les personnels habilités à recevoir ou à retourner des colis sont formés à l'ADR
62	17		Il existe un document qualité décrivant la conduite à tenir en cas d'exposition externe/contamination accidentelle du personnel
63	18		Le radiopharmacien dispose et/ou a accès à des sources documentaires appropriées et actualisées
64	19		Tout personnel de l'EPI est préalablement formé à l'exercice de son activité nucléaire
65	20		Tout personnel de l'EPI est préalablement habilité à l'exercice de son activité nucléaire
66	21		Tout personnel de l'EPI reçoit une formation régulière et continue adaptée à ses compétences
67	22		Un document annuel évaluant les besoins en formation est établi
68	23		Un plan de formation annuel est établi en fonction de ces besoins
69	24		Il existe un système de traçabilité (enregistrement) des formations initiales et continues qui sont réalisées
70	25		La liste actualisée des MRP est disponible sous une forme adaptée à la consultation par le personnel pharmaceutique / non pharmaceutique
71	26		La transmission d'information entre les différentes équipes pharmaceutiques et non pharmaceutiques est organisée
III. LOCAUX & EQUIPEMENTS			
72	1		Les locaux dédiés à l'activité nucléaire sont autorisés par l'Autorité de Sûreté Nucléaire

rmacein resç

73	2	L'accès aux locaux de l'EPI est sécurisé			
74	3	Un vestiaire permet de séparer les vêtements de ville des vêtements de travail susceptibles d'être contaminés			
75	4	Il existe un ou des locaux de livraison permettant d'assurer la mise en sécurité des produits radiopharmaceutiques			
76	5	Il existe un ou des locaux de préparation munis de SAS			
77	6	Le ou les locaux de préparation aseptique en système clos sont conformes aux BPP, notamment en terme de qualité microbiologique et particulaire			
78	7	Le ou les locaux de préparation aseptique en système ouvert sont conformes aux BPP, notamment en terme de qualité microbiologique et particulaire			
79	8	Il existe un ou des locaux de stockage des produits radiopharmaceutiques conformes aux BPP			
80	9	Il existe un ou des locaux de stockage des produits pharmaceutiques hors sources radioactives conformes aux BPP et bien séparés			
81	10	Il existe un ou des locaux dédiés au contrôle qualité des MRP séparés des zones de production			
82	11	Les maintenances préventives des équipements sont planifiées			
83	12	Les équipements de préparation font l'objet de maintenance régulière			
84	13	Les équipements de contrôle font l'objet de maintenance régulière			
85	14	Les MRP sont préparés dans des enceintes blindées de préparation équipées de SAS, ventilées en dépression et adaptées aux rayonnements des radionucléides qui y sont manipulés et répondant aux exigences des BPP			
86	15	Les activimètres font l'objet de contrôles réglementaires			
87	16	Les obligations de maintenance et d'assurance de qualité y compris de contrôle qualité des dispositifs médicaux nécessaires à l'optimisation des doses (activimètres) sont mises en oeuvre et un registre de suivi est tenu à jour pour chaque dispositif			
88	17	L'EPI dispose d'équipements de stockage adaptés (armoires blindées, réfrigérateur blindé ou équivalent, armoire à solvants, ...)			
89	18	Les équipements de préparation et de contrôle sont qualifiés et requalifiés en tant que de besoin (instruments de mesure, hotte...)			
90	19	Il existe un ou des document(s) qualité relatif(s) à l'hygiène des locaux			
91	20	Il existe un ou des document(s) qualité relatif(s) à l'hygiène des équipements			
92	21	Les résultats des contrôles microbiologiques et particuliers sont analysés et archivés			
93	22	Les résultats des contrôles aérauliques sont analysés et archivés			

IV. DOCUMENTATION (Risque informatique)			
94	1		L'ensemble des documents relatifs à la fabrication de médicaments radiopharmaceutiques sont rédigés, examinés, approuvés et diffusés suivant des procédures écrites
95	2		Les spécifications des matières premières, de l'étiquetage et des matériaux d'emballage, des produits intermédiaires essentiels, et du médicament radiopharmaceutique fini sont établies par écrit
96	3		Des critères d'acceptation sont établis, incluant les critères de libération et les spécifications de stabilité (par exemple, l'identification isotopique, l'activité volumique, la pureté et l'activité spécifique)
97	4		Les registres tenus pour l'utilisation du matériel important, pour le nettoyage, la désinfection ou la stérilisation et l'entretien font figurer le nom et le numéro de lot du produit, la date, l'heure et la signature des personnes ayant effectué ces opérations
98	5		Les registres sont conservés pendant une durée d'au moins trois ans, sauf si un délai de conservation autre est prévu dans la réglementation nationale
99	6		Il existe un logiciel de gestion des MRP qui répond à toutes les exigences réglementaires de l'activité
100	7		Il existe une gestion des droits des utilisateurs
101	8		Le logiciel est paramétrable pour afficher des alertes (en cas de dépassement de dose, de mauvais isotope...)
102	9		Le logiciel est paramétrable pour mettre en place des verrous (enregistrement impossible)
103	10		Il existe un document qualité décrivant les modalités de sauvegarde des prescriptions médicales (historique ...)
104	11		Il existe un document qualité décrivant les modalités de sauvegarde des registres légaux informatisés (entrée et sortie...)
105	12		Il existe un document qualité de solutions dégradées en cas de panne informatique
106	13		Tout paramétrage et modification du logiciel fait l'objet d'une traçabilité
107	14		Après intervention sur le logiciel, il existe une validation par le radiopharmacien avant remise en fonctionnement
108	15		L'EPI a souscrit un contrat de maintenance (hotline, délai d'intervention déterminé)
V. PRODUCTION			
V-1. Prescription			
109	1		Tout MRP est systématiquement prescrit
110	2		La prescription est conforme aux exigences réglementaires en vigueur
111	3		La prescription est réalisée selon des protocoles établis et validés par les prescripteurs et le radiopharmacien
112	4		L'EPI dispose d'une liste des médecins habilités à prescrire les MRP actualisée au minimum tous les ans
113	5		La prescription est supervisée par un médecin senior habilité, le cas échéant
114	6		La prescription est informatisée
115	7		Les protocoles de prescription sont facilement accessibles au moment de la prescription
116	8		Les protocoles de prescription sont réévalués autant que nécessaire
117	9		Les prescriptions informatisées sont sécurisées (ex : droit d'accès prescripteur, signature électronique...)
118	10		Le poids du patient est systématiquement renseigné sur la prescription médicale (pour MRP concernés)

119	11		La valeur du poids du patient est obtenue par pesée systématique du patient (quand le patient peut être pesé) pour MRP concernés			
120	12		En cas de donnée manquante concernant le poids du patient, une activité nulle est proposée par défaut par le logiciel d'aide à la prescription			
121	13		La taille du patient est systématiquement renseignée sur la prescription médicale (pour MRP concernés)			
122	14		La prescription peut être amenée à être retranscrite ou ressaisie			
123	15		L'absence de prescription médicale est bloquante pour la dispensation			
124	16		En cas de problème survenu lors de l'injection, les modalités éventuelles de réalisation d'une nouvelle prescription sont définies			
V-2. Commande						
125	1		Une procédure définissant les modalités de commandes est établie			
126	2		Un système de vérification des commandes effectuées est mis en place (accusés de réception...)			
127	3		Les commandes des MRP peuvent être validées par une autre personne que le radiopharmacien			
128	4		Les commandes sont toujours adressées au fournisseur sur des supports écrits (fax, email) ou via des plate-formes de commande en ligne			
129	5		Les commandes tiennent compte du calendrier des maintenances des équipements du service de médecine nucléaire			
130	6		Les commandes tiennent compte du calendrier de production (fériés - sites fournisseurs...)			
131	7		La programmation de rendez-vous en médecine nucléaire nécessitant une commande particulière est définie (cas urgents)			
V-3. Réception						
132	1		Le personnel réalisant la réception des MRP est habilité par le gérant de l'ES			
133	2		Un protocole de sécurité chargement /déchargement est établi avec chaque fournisseur			
134	3		Une procédure définit les contrôles radiologiques à réception			
135	4		Une procédure définit les contrôles administratifs à réception			
136	5		La conduite à tenir en cas de contrôle non-conforme à la réception d'un colis est connue de chaque personnel impliqué			
137	6		Les produits de la chaîne du froid font l'objet d'un traitement prioritaire			
138	7		La traçabilité des opérateurs et des opérations est organisée (ex: signature des livreurs, ...)			
139	8		L'adéquation entre la commande des MRP et la réception est toujours vérifiée et tracée avant stockage			
140	9		L'adéquation entre la commande des produits provenant de l'ES et la prescription est toujours vérifiée et tracée avant stockage			
141	10		Le local de réception est accessible en dehors des heures d'ouverture de l'EPI et la réception des MRP est organisée et sécurisée			
142	11		La zone ou le local de réception est identifié et permet une organisation adaptée des flux			
143	12		Le local de livraison est systématiquement fermé à clé et sécurisé			
144	13		Les anomalies (retards, absences, ...) de livraison sont enregistrées			
145	14		Les anomalies (retards, absences, ...) de livraison sont traitées (actions correctives mises en œuvre : calcul de doses, reprogrammation des commandes...)			

146	15		La conformité du bon de fourniture à la commande est contrôlée à chaque livraison. Les récipients doivent être nettoyés si nécessaire et étiquetés conformément aux instructions.			
V-4. Préparation						
147	1		Les MRP sont exclusivement préparés par du personnel habilité par le radiopharmacien			
148	2		Une consigne ou une règle écrite prévoit qu'on ne peut pas déranger le personnel lorsqu'il prépare un MRP			
149	3		Les préparations sont organisées de manière à limiter le risque d'erreur de manipulation (organisation plan de travail...)			
150	4		Les préparations sont organisées pour tenir compte des programmations des examens et des contraintes propres à chaque préparation			
151	5		Les risques de confusion entre deux ou plusieurs préparations de MRP (conditionnement, étiquetage...) sont signalés par un système d'alerte (affichage...)			
152	6		Tous les MRP préparés sont parfaitement identifiables (à minima mention des BPP)			
153	7		Toutes les données relatives à la préparation de MRP sont parfaitement tracées (à minima mention des BPP)			
154	8		Un dispositif de reconnaissance des préparations dans l'enceinte blindée est opérationnel pour sécuriser l'identification des préparations MRP (code à barres...)			
155	9		Les conditions et les délais de préparation sont adaptés et maîtrisés			
156	10		Il existe une organisation pour séparer/identifier la préparation des MRP à visée diagnostique et thérapeutique			
157	11		Des mesures sont prises pour éviter toutes contaminations croisées et/ou microbiennes			
158	12		Les tests d'intégrité des filtres à membranes sont effectués pour les produits remplis aseptiquement en tenant compte des exigences de radioprotection et de maintien de la stérilité du filtre			
159	13		Des échantillons en nombre suffisant de médicaments radiopharmaceutiques prélevés sur chaque lot de produits finis sont conservés pendant au moins six mois après l'expiration de la date de validité du médicament fini, ou moins, si cela est justifié par une analyse de risque			
V-5. Stockage						
160	1		La capacité de stockage est adaptée au volume de l'ensemble des MRP			
161	2		Dans l'EPI, l'armoire réfrigérée ne contient que des produits pharmaceutiques			
162	3		La température des locaux de stockage est maîtrisée (conformité et suivi)			
163	4		Une zone réservée à l'isolement des MRP non conformes est identifiée (retours, périmés, retraits de lots...)			
164	5		Pour les MRP thermolabiles, l'ensemble des équipements de stockage est proportionné aux besoins et pourvu d'un système d'enregistrement de la température, d'archivage et d'alerte			
165	6		Le principe de rangement utilisé pour le stockage évite tout mélange de références différentes et de confusion (changement de marchés..., étiquetage spécifique)			
166	7		Il existe une organisation pour séparer/identifier le stockage des MRP à visée diagnostique et thérapeutique			
167	8		Le stock des produits et médicaments radiopharmaceutiques est localisé dans un lieu sécurisé			
168	9		En cas de rupture de stock ou de difficultés d'approvisionnement d'un MRP, une organisation spécifique est mise en place au sein de l'EPI			
169	10		La gestion des stocks est organisée (inventaires, retrait des périmés)			
170	11		Lors des inventaires ou rangements, des erreurs sont mises en évidence (erreurs d'emplacement, mélange de dosage...)			
171	12		Les seuils de déclenchement des commandes sont adaptés pour éviter toute rupture de stock			

172	13		Les mouvements de stock sont tracés				
173	14		Il existe une organisation qui permet la diffusion sans délai des informations relatives aux retraits de lot auprès des utilisateurs				
174	15		La traçabilité du suivi des retraits de lot est assurée				
175	16		Il existe un moyen permettant de connaître l'état du stock des MRP				
V-6. Dispensation du MRP (Analyse pharmaceutique, Validation pharmaceutique & Bon usage)							
176	1		Le radiopharmacien dispose de l'ensemble des données nécessaires à l'analyse et la validation pharmaceutique				
177	2		Le radiopharmacien réalisant l'analyse pharmaceutique est formé à cette activité				
178	3		Le logiciel informatique permet l'analyse pharmaceutique et son enregistrement				
179	4		L'analyse pharmaceutique est réalisée a priori (avant administration) pour les MRP à visée diagnostique				
180	5		L'analyse pharmaceutique est réalisée a priori (avant administration) pour les MRP à visée diagnostique pédiatrique				
181	6		L'analyse pharmaceutique est réalisée a priori (avant administration) pour les MRP à visée thérapeutique				
182	7		L'analyse pharmaceutique est réalisée a priori (avant administration) pour les patients jugés à risque (ex : femmes enceintes, femmes en âge de procréer, femme allaitantes, ...)				
183	8		Il y a une validation pharmaceutique des prescriptions hors protocoles				
184	9		Les avis pharmaceutiques d'adaptation ou de changement d'une prescription sont régulièrement donnés et tracés				
185	10		Les avis pharmaceutiques sont connus des prescripteurs				
186	11		Un bilan des avis pharmaceutiques ayant conduit à la modification des prescriptions est régulièrement transmis aux médecins nucléaires				
187	12		L'activité de tout MRP dispensé est systématiquement mesurée à l'aide d'un activimètre				
188	13		Les MRP sont exclusivement dispensés nominativement par le personnel de l'EPI				
189	14		Une consigne ou une règle écrite prévoit qu'on ne peut pas déranger le personnel de l'EPI lorsqu'il délivre un MRP				
190	15		Il existe une organisation pour séparer/identifier la dispensation des MRP à visée diagnostique et thérapeutique				
191	16		Au moment de la dispensation, la cohérence entre l'activité à dispenser/prescrire et les informations patient (nom, prénom du patient, date de naissance, poids...) est vérifiable				
192	17		Au moment de la dispensation, la cohérence entre l'activité à dispenser/prescrire et les informations patient (nom, prénom du patient, date de naissance, poids...) est vérifiée				
193	18		Pour la dispensation, la valeur du poids du patient est systématiquement renseignée dans le logiciel (pour les MRP concernés)				
194	19		L'EPI dispose d'un système de surveillance et de gestion des risques liés à l'identification des patients (gestion homonymie...)				
195	20		Le personnel de l'EPI dispose de supports validés d'aide au calcul des doses nominatives des MRP				
196	21		L'écart toléré entre l'activité prescrite et l'activité dispensée est défini				
197	22		Il existe un système d'alerte signalant une trop grande discordance entre l'activité mesurée et l'activité prescrite				
198	23		Avant dispensation, le personnel de l'EPI vérifie l'adéquation entre la prescription et le MRP préparé				

199	24		L'étiquetage des seringues est réalisé systématiquement et sans délai (y compris les CQ)			
200	25		Il existe des systèmes d'alerte pour différencier une dispensation à réaliser pour un patient adulte ou pour un enfant			
201	26		L'étiquetage des MRP dispensés est conforme à la réglementation en vigueur			
202	27		Le délai maximum entre la dispensation et l'administration du MRP est défini			
203	28		Le radiopharmacien diffuse aux services de médecine nucléaire autant que de besoin les recommandations relatives au bon usage des MRP			
204	29		Les modalités d'utilisation hors AMM des médicaments sont protocolisées			
205	30		Le radiopharmacien analyse autant que de besoin l'évolution quantitative et qualitative de la consommation des médicaments radiopharmaceutiques des services de médecine nucléaire			
206	31		Des médicaments "à risque" ont été identifiés et des dispositions spécifiques de gestion/prescription/administration (thérapie...) ont été mises en place			
207	32		Le radiopharmacien est impliqué dans la prise en charge des extravasations des médicaments radiopharmaceutiques			
V-7. Transport & Synergie EPI / service de médecine nucléaire						
208	1		L'organisation du circuit en place repose sur une concertation formalisée et contractualisée entre l'EPI et le service de médecine nucléaire			
209	2		Le transport des MRP de l'EPI vers le lieu d'administration garantit les conditions de conservation			
210	3		Le transport des MRP de l'EPI vers le lieu d'administration garantit la sécurité par un système de fermeture approprié			
211	4		L'identitovigilance est maîtrisée tout au long du circuit entre le service de médecine nucléaire et l'EPI			
212	5		La distribution des médicaments comporte le minimum de risques pour leur qualité et tient compte des bonnes pratiques de distribution			
213	6		La distribution du produit fini dans des conditions contrôlées, avant obtention de tous les résultats des contrôles, est acceptable, quand il n'est pas administré par le destinataire avant que des résultats de contrôle satisfaisants n'aient été reçus et évalués par une personne désignée.			

VI. CONTRÔLE QUALITE & LIBERATION DES LOTS			
214	1		Les MRP sont exclusivement contrôlés par du personnel habilité par le radiopharmacien
215	2		Le laboratoire de contrôle est distinct du laboratoire de préparation des MRP
216	3		La personne qui réalise les contrôles qualité des préparations est différente de celle qui a réalisé la préparation
217	4		La réalisation des contrôles qualité est définie par le radiopharmacien (quoi, quand, comment, par qui?)
218	5		Les contrôles qualité des préparations sont réalisés avant dispensation
219	6		Tous les contrôles des MRP sont tracés
220	7		Les préparations sont libérées par le radiopharmacien
221	8		La libération de la préparation est réalisée a priori (avant dispensation)
222	9		Un état de maîtrise est établi et maintenu en développant et en utilisant des systèmes efficaces de surveillance et de contrôle de la performance des procédés et de la qualité du produit
223	10		Les résultats de la surveillance des produits et des procédés sont pris en considération pour la libération des lots, dans l'investigation des déviations, et en vue de mettre en place des actions préventives pour éviter de potentielles déviations dans le futur
224	11		Tous les contrôles nécessaires sur les produits intermédiaires ont bien été réalisés, de même que tous les contrôles en cours de fabrication et toutes les validations
225	12		Les médicaments ne sont ni vendus ni distribués tant qu'une personne qualifiée n'a pas certifié que chaque lot de production a été produit et contrôlé conformément aux exigences de l'autorisation de mise sur le marché et de toute autre réglementation portant sur la production, le contrôle et la libération des médicaments
226	13		Des dossiers de fabrication et notamment de distribution sont établis en vue de retracer l'historique complet d'un lot ; ils sont rédigés de façon claire et restent facilement accessibles
227	14		Une évaluation par une personne désignée des dossiers de lot comprend les conditions de production et les données de contrôles analytiques, avant expédition vers les services hospitaliers
228	15		Une évaluation des données analytiques finales s'assure que tous les écarts par rapport aux procédures normales sont documentés, justifiés et approuvés, avant certification écrite par le Pharmacien Responsable et utilisation du produit
229	16		Quand les résultats des contrôles ne sont pas disponibles avant l'utilisation du produit, le Pharmacien responsable certifie la conformité du lot de manière conditionnelle avant son utilisation et le certifie également après obtention de tous les résultats des contrôles
230	17		Un système permettant de vérifier la qualité des matières premières est mis en place. L'agrément d'un fournisseur doit comprendre une évaluation qui garantisse que la matière première respecte
231	18		Les matières premières, les articles de conditionnement et les auxiliaires de fabrication indispensables sont achetés auprès de fournisseurs approuvés.
VII. ACTIVITES EXTERNALISEES			
232	1		Des processus sont en place pour assurer la gestion des activités externalisées
233	2		Les conditions de sous-traitance de certaines activités sont documentées dans le contrat d'externalisation
234	3		Les capacités du sous-traitant sont vérifiées et validées par l'EPI
235	4		Le sous-traitant est qualifié par l'EPI et respecte les exigences en matière de radioprotection

VIII. RECLAMATIONS, DEFAUTS DE QUALITE & RAPPELS DE LOTS			
236	1		Un système de rappel est organisé pour le cas où il s'avérerait nécessaire de rappeler un lot de produit
237	2		Les réclamations concernant les produits sont examinées, les causes des défauts de fabrication recherchées et les mesures appropriées prises, non seulement en ce qui concerne les produits défectueux mais également en vue de prévenir le renouvellement de ces défauts
238	3		Les produits finis retournés ne pouvant être retraités sont stockés comme des déchets radioactifs
239	4		Des mesures sont prises afin d'éviter la répétition des incidents. Cette activité doit faire l'objet de comperendus.
IX. AUTO-INSPECTION			
240	1		Il existe un processus pour l'auto-inspection et/ou audit qualité qui évalue régulièrement l'efficacité et la mise en application du système qualité pharmaceutique
X. RECHERCHES BIOMEDICALES (ESSAIS CLINIQUES)			
241	1		Il existe un document qualité définissant le circuit des MRP pour essais cliniques
242	2		Les essais cliniques de MRP sont référencés par l'EPI comme tout essai clinique de médicaments
243	3		L'analyse pharmaceutique est réalisée a priori (avant administration) pour les MRP pour essais cliniques
244	4		Il existe une organisation pour séparer/identifier la préparation des MRP dans le cadre d'essais cliniques
245	5		Il existe une organisation pour séparer/identifier la dispensation des MRP dans le cadre d'essais cliniques
XI. RADIOPROTECTION			
246	1		L'ensemble du personnel a eu la formation relative à la radioprotection du personnel conformément à la législation en vigueur
247	2		Pour toutes les activités nucléaires, les mesures de radioprotection du personnel mises en place répondent aux textes en vigueur en particulier concernant la surveillance médicale spécialisée (cf. Code du Travail)
248	3		Pour toutes les activités nucléaires, les mesures de suivi dosimétrique du personnel mises en place répondent aux textes en vigueur
249	4		Les petits équipements de radioprotection mis à disposition du personnel (protège-flacons blindés, protège-seringues, pince de manipulation à distance, valisettes plombés....) sont en nombre suffisants
250	5		Il existe un ou des document(s) qualité relatif(s) à l'ensemble des contrôles de radioprotection exigés par la législation en vigueur
251	6		Le matériel de radioprotection (ex : enceinte blindée, protège seringue...) fait l'objet d'une qualification à réception
252	7		L'ensemble du personnel a eu la formation relative à la radioprotection
253	8		Les résultats des contrôles de radioprotection sont analysés et archivés
254	9		Le transport des MRP de l'EPI vers le lieu d'administration garantit le respect des conditions de radioprotection
255	10		Les modalités du retour du matériel de radioprotection vers l'EPI après usage sont définies (hygiène)
256	11		Les modalités du retour du matériel de radioprotection vers l'EPI après usage sont définies (radioprotection)

XII. GESTION DES DÉCHETS RADIOACTIFS (Stockage en décroissance / Elimination des déchets / Retour des colis après utilisation)			
257	1		Il existe un ou des document(s) qualité relatif(s) à la gestion des déchets issus de l'activité nucléaire
258	2		Tous les déchets radioactifs issus de l'EPI sont triés, isolés et conservés afin de ne pas être utilisés en attendant leur élimination
259	3		Il existe un plan de gestion des déchets et effluents qui intègre les déchets radioactifs produits par l'EPI
260	4		La gestion des déchets radioactifs de la radiopharmacie est tracée
261	5		La traçabilité des déchets radioactifs de la radiopharmacie est informatisée

Annexe n° 4 : Grille d'entretien

Guide d'entretien : Applicabilité des textes législatifs et réglementaires en vigueur sur les MRP :

Loi	Décret	Arrêté	Dispositions législatives et réglementaires	Applicabilité / Commentaires :
Art 1			Toute activité privée ou publique impliquant une exposition aux RI, notamment ..., est soumise à un régime d'autorisation ou de déclaration préalable dans les conditions qui sont fixées par décret	
Art 5			Les modalités d'application de la présente loi sont fixées par décret qui déterminera notamment : -les équivalents de dose maxima susceptibles d'être reçues par les personnes exposées aux RI -les mesures générales de protection et de surveillance contre les RI -les mesures d'ordre administratif relatives à la détection, à la surveillance, à l'utilisation et au transport des SRI, ainsi que -les mesures générales de protection et de surveillance applicables aux travailleurs et à toute la population	
	Art 2		Les établissements exerçant l'une ou plusieurs des activités visées à l'art 1er de la loi n°005-71 sont réparties en 2 catégories définies ci-après: -Cat. I : -Les accélérateurs de particules dont l'énergie >ou= 300 MeV -Les irradiateurs de Cobalt-60 dont l'activité de la source >ou= 100 000 Ci (3 700 TBq) -Les assemblages critiques et les réacteurs nucléaires (à l'exception de ceux utilisés à des fins de transport) -Toute installation du cycle du combustible nucléaire ... Font partie de l'installation nucléaire tous les terrains, bâtiments et équipements reliés ou associés auxdits -Cat. II : -Classe I: Les établissements utilisant les accélérateurs de particules (à l'exclusion des microscopes électroniques et des générateurs de RX) dont l'énergie <300MeV -Classe II: ... Les établissements utilisant un appareillage d'électroradiologie fixe ou mobile à des fins médicales + les établissements s'occupant des déchets radioactifs ... -Classe III: ... les établissements utilisant les microscopes électroniques La nature des radionucléides composant chaque groupe de radiotoxicité figurant au tableau annexé au présent décret est fixée par arrêté du Ministère de la Santé Publique	Remplacées par l'art 4 de la loi n° 142-12 et son décret d'application
		Art 1	La nature des radionucléides composant chaque groupe de radiotoxicité ... est fixée comme suit: -groupe A: radiotoxicité très élevée ... -groupe B: radiotoxicité élevée ... -groupe C: radiotoxicité modérée ... -groupe D: radiotoxicité faible ...	Arrêté n° 917-01 (BO n° 4906)
	Art 3		Les établissements de Cat. I + Classe I / II de la Cat. II doivent faire l'objet d'une autorisation préalable délivrée conformément aux dispositions du titre VIII du présent décret Les établissements de Classe III de la Cat. II font l'objet d'une déclaration préalable , conformément aux dispositions du même titre VIII	
	Art 4		Le MSP fixe par arrêté les cas d'exemptions des autorisations et de déclaration ... compte - tenu des risques minimes pouvant découler de l'utilisation de substances radioactives ou d'une SRI ou d'une activité comportant une radioexposition	
		Art 1	Sont exemptés d'autorisation et de déclaration, les établissements utilisant des substances radioactives dont l'activité totale <ou= aux niveaux d'exemption ci-dessous: -groupe A: 37.10Bq (0,01µCi) -groupe B: 37.10 ² Bq (0,1µCi) -groupe C: 37.10 ³ Bq (1µCi) -groupe D: 31.10 ⁶ Bq (10µCi)	Arrêté n° 918-01 (BO n° 4906)
		Art 3	Sont également exemptés d'autorisation et de déclaration les établissements utilisant des appareils émettant des RI à condition que: -les rayonnements éventuellement générés soient efficacement protégés contre les fuites ... sans dépasser un débit de dose équivalente de 1µSv/h à une distance de 0,1m à partir de toute surface accessible de l'appareil, ou que -l'énergie max du rayonnement produit ne soit pas > à 5 KeV	
	Art 11		Sous réserve des dispositions du titre VII du présent décret, les limites de doses équivalentes définies ci-après ne s'appliquent pas aux doses dues à des radioexpositions médicales ou au rayonnement naturel	

Art 12		Il est défini 3 catégories de limites de radioexposition: a/-les limites de doses primaires b/-les limites secondaires c/-les limites dérivées Les b/+c/ sont fixées par arrêté du MSP	
	Art 3	Les limites secondaires correspondent: -aux équivalents de dose individuels dans le cas d'exposition externe, ou -aux limites annuelles d'incorporation dans le cas d'exposition interne ...	Arrêté n° 920-01 (BO n° 4906)
Art 14		L'exposition professionnelle de tout travailleur ne doit pas dépasser les limites ci-après: -D. Eff. de 20mSv / an en moyenne sur 5 années consécutives -D. Eff. de 50mSv en une seule année -D. Eq. au cristallin de 150mSv en 1 an -D. Eq. aux extrémités (mains, pieds) ou peau de 500mSv en 1an	
Art 19		La radioexposition exceptionnelle concertée est soumise aux restrictions suivantes	
Art 21		L'exposition des personnes du public imputable à des pratiques ne doit pas dépasser les limites qui s'appliquent aux doses moyennes estimées au groupe critique: -D.Eff. de 1mSv en 1an -D.Eff. allant jusqu'à 5mSv en une seule année sans que la dose moyenne sur 5 années consécutives ne dépasse pas 1mSv/an -D.Eq. au cristallin de 15mSv en 1 an -D. Eq. à la peau de 50mSv en 1 an	
Art 22		S'il s'avère que des personnes du public pourraient être exposées de façon prolongée pendant plusieurs années à des doses annuelles approchant ou atteignant les limites annuelles visées à l'art 21 ... une moyenne annuelle est fixée par arrêté du MSP	
	Art 9	... la moyenne annuelle de la limite de dose pour la durée de vie ne doit pas dépasser 1mSv.	Arrêté n° 920-01 (BO n° 4906)
Art 24		Le MSP, les ministres chargés de l'intérieur, de l'énergie et de l'emploi, établissent par arrêté conjoint, un plan d'intervention pour toute activité pouvant conduire à une radioexposition accidentelle des travailleurs ou des personnes du public ou à une situation d'urgence radiologique. Ce plan sera mis à jour périodiquement et mis à l'épreuve de temps à autre pour en vérifier l'efficacité.	?
Art 26		Il appartient à l'exploitant de l'établissement d'assurer la protection contre les RI des personnes travaillant à l'intérieur de l'établissement, ainsi que de celles qui sont amenées à y pénétrer à quelque titre que ce soit. Il lui appartient également de prendre toutes les mesures pour que les personnes du public se trouvant à l'extérieur de l'établissement ne reçoivent pas, du fait des activités de l'établissement en fonctionnement normal, des doses > à celles qui sont visées aux art 21 et 22 ci-dessus. L'exploitant ou la personne désignée par lui à cet effet doit justifier d'une qualification dans ce domaine.	
Art 27		L'exploitant doit disposer du matériel et du personnel compétent nécessaires à la radioprotection. Il est tenu également, en fonction de l'importance du risque, d'assurer la formation en radioprotection du personnel et de prendre toute mesure de nature à retreindre la radioexposition ainsi que la surveillance physique et médicale et la mise en place d'un système d'enregistrement des résultats.	
Art 28		Tout travailleur susceptible d'être exposé aux RI doit recevoir une formation adaptée à la nature du risque. La nature et la fréquence de la formation pour les différents types d'opérations doivent être approuvées par le MSP	?
Art 29		L'exploitant est tenu d'établir un Règlement Intérieur de Radioprotection applicable dans son établissement. Ce RI comprend -les niveaux de référence -les limites de doses autorisées ...	
Art 30		La surveillance de la santé des travailleurs exposés aux RI repose sur les principes suivants: -Classification des lieux de travail en différentes zones -Classification des travailleurs en différentes catégories -Mise en œuvre des dispositions et mesures de contrôle afférentes à différentes zones de travail et en fonction des différentes catégories de travailleurs	
Art 31		Aux fins de radioprotection, les conditions de travail sont définies comme suit pour la classification des travailleurs	
Art 32		Les lieux de travail dans lesquels sont mis en œuvre des RI doivent être identifiés et classés selon le risque potentiel d'exposition. Les mesures de précaution et de contrôle, ainsi que leur étendue, doivent être adaptées à la nature et à l'ampleur du risque encouru ...	

	Art 1	La délimitation de la zone contrôlée doit être effectuée par l' employeur avant utilisation de la source. Après toute modification apportée aux modalités d'utilisation de la source, à l'équipement ou au blindage, l' employeur doit s'assurer que la zone contrôlée est toujours convenablement délimitée ... L'ensemble des opérations visées par le présent article ne peut être effectué qu'après accord du CNRP	Arrêté n° 921-01 (BO n° 4906)
	Art 2	L'accès en zone contrôlée doit être clairement signalé par un panneau comportant un trèfle indiquant la présence de RI	
	Art 3	Les limites de la zone contrôlée doivent obligatoirement être matérialisées par des cloisons	
	Art 4	En terme d'exposition externe, la zone contrôlée est découpée en: -zone dite verte : 3 - 10 µSv/h -zones spécialement réglementées ou interdites d'accès: --zone jaune : 10 µSv/h - 0,8mSv/h --Zone orange : 0,8 - 40 mSv/h --Zone rouge : > 40mSv/h	
	Art 7	L'accès en zones rouge et orange doit faire l'objet d'un enregistrement nominatif sur un document tenu spécialement à cet effet. Une copie de ce document dûment paraphée par le chef de l'établissement doit être communiquée au CNRP aussi bien que toute modification affectant ce document	
	Art 8	A l'intérieur des zones contrôlées , les employeurs sont tenus de: -afficher le symbole de mise en garde contre les RI -mettre en place des mesures de protection et de sûreté professionnelle -afficher le RI spécifique aux zones contrôlées, notamment les conditions d'hygiène et de sécurité, les prescriptions à respecter lors du travail et les mesures à mettre en oeuvre en cas d'incident -restreindre l'accès aux zones contrôlées au moyen de procédures administratives (autorisation de travail), ainsi que de barrières physiques (SAS, systèmes de verrouillage) -prévoir s'il y a lieu aux entrées des zones contrôlées : --des vêtements et des équipements de protection; --des appareils de contrôle radiologique appropriés; --des vestiaires -prévoir s'il y a lieu aux sorties des zones contrôlées : --des moniteurs de contamination pour la peau et les vêtements, et tout objet ou substance retiré de la zone --des lavabos et des douches --un dépôt approprié pour les vêtements et les équipements de protection contaminés ...(bilan régulier ...)	
	Art 33	L' exploitant est tenu d'instituer une surveillance physique à même de déterminer la nature des précautions à prendre pour assurer le respect du système de limitation des doses prévues ... Les programmes de contrôle et de surveillance doivent être périodiquement réévalués pour tenir compte de l'expérience acquise ou après toute modification d'un des établissements visés à l'art 2 La nature et l'importance des mesures de radioprotection doivent être adaptées à la nature des risques potentiels	
	Art 34	L' exploitant est tenu d'assurer la surveillance médicale des travailleurs exposés . Cette surveillance est basée sur les principes généraux applicables à la médecine de travail et doit tenir compte des conditions passées ou existantes d'exposition à d'autres substances chimiques toxiques ou à d'autres conditions physiques impliquant un risque potentiel	
	Art 35	Aucun travailleur ne peut être exposé aux RI sans l'avis d'un médecin qualifié en médecine de travail attestant que le travailleur ne présente pas d'inaptitude à une telle exposition	
	Art 36	La surveillance médicale a pour buts de: -Contrôler la santé des travailleurs -Aider à assurer dès le début, et à maintenir par la suite, la compatibilité entre l'état de santé du travailleur et son travail -Fournir des informations de base utiles en cas de radioexposition accidentelle ou de maladie professionnelle	
	Art 37	L' exploitant est tenu de s'assurer que les examens médicaux prévus par la médecine de travail sont effectivement effectués à l'embauche, périodiquement, et à la fin de l'embauche	
	Art 38	? Les travailleurs exposés aux conditions de travail A doivent faire l'objet d'une surveillance médicale spéciale dont les modalités seront fixées par arrêté conjoint du MSP et de l'autorité gouvernementale chargée de l'emploi. Cette surveillance ne dispense pas de la surveillance physique prévue à l'art 33 L'arrêté visé à l'alinéa ci-dessus fixe également la nature des examens devant être effectués tous les 6 mois pour les travailleurs de la Cat. A et annuellement pour ceux de la Cat.B	

Art 39		<p>Le MSP prend toutes les dispositions nécessaires pour consigner et garder en archives, par le CNRP relevant du Ministère, pendant une durée d'au moins 20 ans après la cessation de travail :</p> <ul style="list-style-type: none"> -les documents relatifs aux conditions d'exposition aux RI -les résultats des mesures de la surveillance ... -les fiches d'exposition personnelle contenant les documents relatifs à l'évaluation individuelle de la dose -le cas échéant, les rapports relatifs aux circonstances et aux lectures d'intervention concernant une éventuelle radioexposition accidentelle ou une situation d'urgence radiologique 	?
Art 40		<p>... Tout exploitant est tenu d'utiliser et d'appliquer le système national d'enregistrement des doses défini par le MSP. Les modalités d'utilisation de dosimètres individuels sont fixées par arrêté du MSP</p>	
	Art 1	<p>Les travailleurs exposés A doivent être munis de dosimètres individuels retirés auprès du CNRP. Les conditions de port de ces dosimètres sont précisées dans les articles ci-dessous</p>	Arrêté n° 922-01 (BO n°4906)
	Art 2	<p>Le dosimètre est obligatoirement porté pendant les heures de travail. Hors de ces dernières, il est obligatoirement rangé sur un tableau nominatif prévu à cet effet et portant un dosimètre témoin. Ce tableau doit être soigneusement placé à l'abri de toute SRI ou de chaleur .</p> <p>La durée de port d'un même dosimètre est le mois civil au terme duquel ce dosimètre doit être retourné au CNRP et son exploitation doit se faire au plus tard dans la 1ère 15aine du mois civil suivant. ...</p>	
	Art 3	<p>Le dosimètre est obligatoirement porté à hauteur de la poitrine ou, en cas d'impossibilité, à la ceinture ...</p> <p>L'identification du dosimètre au nom du porteur doit être apparente, et l'identification numérique doit exclure toute équivoque. ...</p>	
	Art 5	<p>Les résultats, mensuels nominatifs présentés sur le formulaire établi par le CNRP pour la dosimétrie individuelle, sont adressés au médecin de travail de l'établissement concerné (obligatoirement sous pli confidentiel)</p>	
Art 41		<p>La surveillance médicale doit faire l'objet d'un système d'enregistrement des résultats appropriés. Le travailleur doit être informé des conclusions de son examen médical et de son état de radioexposition</p>	
Art 43	?	<p>Est soumis à une autorisation préalable tout rejet de substances radioactives dans l'environnement à des niveaux > aux limites d'exemption qui seront fixées par arrêté conjoint du MSP et des autorités gouvernementales chargées de l'énergie, de l'agriculture, de l'équipement et de l'environnement ...</p>	
Art 44		<p>Tout rejet de substances radioactives dans l'environnement doit faire l'objet d'une surveillance au point d'émission par l'exploitant de l'établissement concerné.</p> <p>Une surveillance radiologique de l'environnement, adaptée à la nature des opérations, doit être effectuée par ledit exploitant. Les mesures du niveau de la radioactivité ambiante doivent être enregistrées et maintenues à jour sous sa responsabilité. Les résultats enregistrés doivent être communiqués au CNRP précité</p>	
Art 45		<p>Les documents relatifs aux mesures d'irradiation externe et de contamination interne, ainsi que les résultats de l'évaluation des doses reçues par des personnes du public et de la surveillance de l'environnement doivent être transmis au CNRP précité</p>	
Art 48--59		Autorisations ...	Abrogé par la loi n°142-12
Art 60--61		Déclarations ...	Abrogé par la loi n°142-12
Art 62--63		Contrôle et inspection	Abrogé par la loi n°142-12
Art 64--67		Commission nationale de protection radiologique	Abrogé par la loi n°142-12

Guide d'entretien : Applicabilité des textes législatifs et réglementaires en vigueur sur les MRP :

Loi	Décret	Arrêté	Dispositions législatives et réglementaires :	Applicabilité / Commentaires :
Art 7			<p>Tout médicament fabriqué industriellement, importé ou exporté, même sous forme d'échantillons, doit faire l'objet avant sa commercialisation ou sa distribution à titre gratuit ou onéreux, en gros ou en détail, d'une autorisation délivrée par l'Administration dans les formes ci-après:</p> <ul style="list-style-type: none"> -soit sous la forme d'une AMM dont le numéro doit être porté sur le conditionnement secondaire de tout médicament destiné à être commercialisé -soit sous la forme d'une AS 	???
	Art 1er		<p>On entend par:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Le conditionnement primaire -Le conditionnement secondaire ... -Le dosage ... -L'étiquetage ... 	
	Art 2		<p>... Le dossier de demande d'AMM doit comporter les documents suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> -une demande écrite dûment signée par le PR ... -le document technique commun pour l'enregistrement ... -la quittance de paiement de la rémunération du service rendu <p>En application de l'art. 8 de la loi n° 17-04, le dossier doit comporter les résultats des essais précliniques et cliniques du médicament objet de la demande.</p> <p>Il doit en outre:</p> <ul style="list-style-type: none"> -le certificat de BPF délivré à l'EPI par les autorités compétentes ... -le contrat de délégation d'un ou de plusieurs opérations ... -Lorsqu'il s'agit un médicament sous licence 	
	Art 3		<p>Lorsqu'il s'agit d'un MRP, le dossier de demande d'AMM doit comporter outre ...:</p> <ul style="list-style-type: none"> -La description générale concernant le générateur, la trousse, ou le précurseur ... -un document détaillé sur la dosimétrie interne des rayonnements -les instructions détaillées pour la préparation extemporanée et le CQ de cette préparation et, le cas échéant, la période maximale de stockage durant laquelle ... le PRP PAE ... 	
	Art 5		<p>Par dérogation aux dispositions de l'art 2 ci-dessus, l'EPI demandeur n'est pas tenu de fournir les résultats des essais précliniques et cliniques :</p> <ul style="list-style-type: none"> -si le médicament ... est un génériques ... (bioéquivalence) -si l'EPI démontre que les substances actives objet de la demande sont déjà utilisées à des fins thérapeutiques et présentent une efficacité et un niveau de sécurité reconnus par référence à la littérature scientifique publiée (*) 	(*) Cas des MRP ??? !
	Art 11		Le dossier est considéré recevable dans un délai maximum de 60 jours après vérification de sa complétude et de l'authenticité des documents le composant	
	Art 12		Lorsque le dossier de demande est jugé irrecevable , l'EPI en est informé dans le délai prévu à l'art 11 ci-dessus par lettre recommandée avec accusé de réception, exposant les motifs de l'irrecevabilité (recours dans un délai max de 60j ...)	
	Art 13		Lorsque le dossier de demande est jugé recevable , l'EPI en est informé par écrit. Le Ministère dispose d'un délai de 45j ... pour se prononcer sur l'intérêt thérapeutique, l'efficacité et l'innocuité ... après avis de la commission nationale d'autorisation de mise sur le marché	
	Art 14		<p>Lorsque l'intérêt thérapeutique, l'efficacité et l'innocuité du médicament sont établis, le Ministère notifie par écrit l'EPI son accord de principe et l'invite à déposer :</p> <ul style="list-style-type: none"> -les échantillons ... dont la quantité est déterminée en fonction des besoins du contrôle analytique -les documents et l'ensemble des réactifs et moyens nécessaires audit contrôle <p>Si le dépôt n'est pas effectué dans un délai max de 90j à compter de la date de notification de l'accord de principe, ce dernier devient caduc. ...</p> <p>L'accord de principe peut être assorti de réserves à satisfaire par l'EPI dans un délai max de 60j ...</p>	
	Art 15		Le Ministère se prononce sur l'évaluation du dossier d'AMM et sur le contrôle analytique des échantillons dans un délai max de 180j à compter de la date de dépôt des échantillons ...	
			Si l'évaluation du dossier d'AMM soulève des remarques, l'EPI ... dispose d'un délai de 60j ... pour apporter les compléments requis	
	Art 17		Lorsque les résultats du contrôle analytique et de l'évaluation du dossier sont probants, l'EPI est invité à fournir dans un délai max de 15j une attestation certifiant qu'aucune modification n'est survenue dans les éléments produits ...	
	Art 19		L'AMM est délivrée par le Ministère dans un délai max de 15j à compter de la date de réception de l'attestation prévue à l'article 17 ci-dessus	

	Art 20	L'EPI titulaire de l'AMM doit informer le Ministère sur la date effective de commercialisation du médicament ... (sans dépasser prévu au parag 6 du 1er alinéa de l'art 15 de la loi 17-04 ...)	
	Art 21	Les lots pilotes d'un médicament ne doivent pas dépasser l'échelle industrielle de la fabrication du médicament ...	
	Art 24	Sous réserve des dispositions de l'art 23 ci-dessus, le Ministère peut ... appliquer une procédure accélérée pour l'octroi d'une AMM pour un médicament lorsque ce dernier présente un intérêt majeur de santé publique lié à sa disponibilité +/- à son accessibilité.	
Art 17		Nonobstant toutes dispositions législatives et réglementaires contraires, le PPV des médicaments fabriqués localement ou importés continue à être réglementé par l'Administration selon les conditions et modalités définies par voie réglementaire	
	Art 2	PPV = PFHT + marges de distribution + TVA (le cas échéant)	
	Art 3	PFHT = les plus bas des PHFT dans les pays du benchmark ...	
Art 18		Fabrication comprend: -l'achat des MP & AC -la production -le CQ -la libération des lots -le stockage des médicaments	
Art 18 & 25		Vente en gros: vente aux EPGR, assurée par les EPI	
Art 18 & 26		Distribution en gros: vente aux pharmaciens d'officine, assurée par les EPGR (& EPI: + réserves de médicaments dans les Cliniques)	
Art 20		Fabrication effectuée dans le respect des règles de BPF & BPD édictées par l'administration après avis du CNOP	
Art 20		Chaque lot est soumis avant sa commercialisation à des analyses de conformité pour -s'assurer de la qualité dudit lot, et -attester qu'il est propre à la consommation	
Art 72		Les Cliniques et établissements assimilés doivent s'approvisionner directement auprès des EP ... qui doivent céder les médicaments livrés au PH défini par voie réglementaire ... (facturé ... dans les limites du prix précité)	
	Art 9	... En application de l'art 72 de la loi n° 17-04, le PH = PF TTC + marge bénéficiaire de 5% sur le PFHT (sans dépasser 400 dhs)	
	Art 11	... Le PPV fait l'objet d'un étiquetage sur le conditionnement secondaire du médicament.	???
	Art 12	Sous réserve des dispositions de l'art 22 ci-après, le Ministère fixe les PPV ... dans un délai max de 60j à compter de la date de réception du dossier complet de demande de fixation ou d'homologation de prix ...	
Art 74		EPI dispose d'un site de fabrication, et effectue les opérations de fabrication, d'importation, d'exportation et de vente en gros (+distribution en gros)	
Art 75		Octroi d'une autorisation préalable accordée par l'Administration après avis du CNOP en considération de: -la qualité des installations et des équipements -des qualifications de son personnel conformément aux normes techniques édictées par l'Administration après avis du CNOP => voie réglementaire	
	Art 9	L'EPI doit : -être implanté à l'écart des zones d'habitation -être branché au réseau public d'approv. en eau potable ... -être branché au réseau d'assainissement public ... -répondre aux normes relatives à la lutte contre l'incendie ... -être branché au réseau d'éclairage public et disposer d'un groupe électrogène	
	Art 10	L'aménagement des locaux d'un EPI en projet doit répondre aux normes techniques ci-après: -la superficie adaptée à l'activité projetée -les murs et plafonds recouverts de peintures + sol traité ... -Installation anti-déflagrante L'aménagement des locaux doit tenir compte des différents pôles d'activités liées ...	

		Art 11	En matière de stockage, l'EPI doit disposer des lieux et des locaux conformes aux règles de BPF désignés ci-après: -lieux de réception et de distribution -lieux de quarantaine distincte -lieux de stockage des PF -lieux de stockage des produits thermolabiles s'il y a lieu -lieux de produits refusés, rappelés ou retournés -lieux de produits périmés en attente de leur destruction ... -lieux de stockage et de conservation des MP & AC -lieux de stockage des produits & matières inflammables ... -un local ou des armoires sécurisées pour le stockage et la détention des substances et produits stupéfiants	
		Art 12	Les locaux de CQ doivent comporter notamment: -un ou plusieurs labo de contrôle distincts -un lieu pour le stockage des échantillons et des dossiers	
		Art 13	Les locaux annexes doivent comporter notamment: -un lieu de repos et de restauration -des vestiaires et des sanitaires ... conformes aux BPF ! -des ateliers d'entretien distincts	
		Art 14	Les structures d'accueil et d'administration de l'EPI doivent être séparées du site de fabrication des produits pharmaceutiques	
		Art 15	L'EPI doit disposer d'un équipement adapté à l'activité projetée	
		Art 16	Lorsque l'EPI comprend 2 ou plusieurs sites de fabrication ...	
Art 76			Obtention de l'autorisation définitive d'ouverture , délivrée par l'Administration au vu -de l'autorisation d'approbation préalable -du PV de la visite de conformité -du contrat d'engagement du pharmacien responsable (PR)	
Art 80			Les EP doivent fonctionner dans des conditions offrant -toutes les garanties pour la santé publique & -la préservation de l'environnement conformément aux textes législatifs et réglementaires en vigueur	
Art 81			Les dispositions de la loi n°15-95 formant code de commerce s'appliquent aux EP ...	
Art 84			Conformément à la législation et à la réglementation en vigueur en matière de stocks de sécurité, les EP sont tenus de détenir un stock de sécurité des médicaments Pour assurer l'approvisionnement normal du marché	
Art 85			L'EPI peut appartenir à -une personne physique : propriétaire doit être pharmacien dûment autorisé en qualité de PR -une société (de droit marocain): comporte en tant que PR soit un des DG, soit un des gérants Directeurs techniques et commerciaux doivent être des pharmaciens dûment autorisés => voie réglementaire	
Art 86			Lorsqu'un EPI comprend 2 ou plusieurs sites de fabrication+/- de stockage, chacun d'eux est placé sous la direction technique d'un pharmacien délégué (PD) à l'exception du siège où siège le PR ...	
Art 87			Les EPI exploitant des spécialités pharmaceutiques contenant des substances contaminantes nécessitant un traitement particulier doivent disposer de locaux répondant aux conditions définies dans les règles de BPF . La liste des dites substances est fixée par voie réglementaire	
Art 88			Les EPI doivent posséder un ou plusieurs labo pour effectuer les CQ et essais nécessaires pour -les MP & AC -les produits intermédiaires -les PF	
Art 88			Ils doivent disposer d'un système documentaire comportant -les spécifications -les formules de fabrication -les procédures et les relevés -les comptes-rendus et les enregistrements	
Art 88			Les documents relatifs à chaque lot doivent être conservés -au moins 5 ans après la DP du lot concerné -au moins 10 ans après sa libération ...	
Art 89			Les EPI peuvent déléguer des opérations de fabrication, de contrôle, de conditionnement, de stockage, de vente +/- de distribution à un autre EPI ou à un EPGR ... sur la base d'un cahier des charges sous forme de contrat dont les clauses techniques doivent être visés par le CNOP ...	
Art 92 & 93			L'exercice à titre privé de la profession de pharmacien ... est subordonné à l'obtention d'une autorisation délivrée par le CNOP ...	
Art 98			La liste des pharmaciens autorisés à exercer à titre privé est publiée chaque année au BO	

Art 101			Le PR d'un EPI ou d'un EPGR qui exploite et détient des médicaments ou produits contenant des radioéléments artificiels doit être qualifié en la matière ou être assisté d'une personne compétente ayant cette qualification
Art 116			Le PR + le(s) PD exercent personnellement leurs fonctions, et disposent des pouvoirs et moyens nécessaires pour s'acquitter efficacement de leurs tâches
Art 117			Le PR ... est le principal responsable des opérations qui constituent les actes pharmaceutiques Tout acte pharmaceutique doit être effectué sous la surveillance effective d'un pharmacien Le PR exerce notamment les attributions suivantes
Art 118			Les PR doivent pouvoir justifier à tout moment que tous les produits sont conformes
Art 119			Tout PR ... doit immédiatement faire cesser toute distribution du(des) lot(s) incriminé(s), procéder à leur rappel et en faire déclaration à l'Administration Modalités de déclaration + procédures de rappel => voie réglementaire
Art 120			Le PR est tenu de notifier à l'Administration tout nouvel EI dont il a connaissance résultant de l'utilisation des médicaments
Art 121			Pharmacien assistant (PA) ... en particulier dans la supervision des tâches suivantes ...
Art 122			Nombre de PA par nombre du personnel participant à l'acte pharmaceutique: -1PA pour un effectif < à 30 -1PA supplémentaire par tranche de 30 employés supplémentaires
Art 127			Le remplacement des PR est assuré dans les conditions suivantes ...
Art 128			En cas d'absence ou d'empêchement temporaire du PD ou du PA pour une durée > à un mois ...
Art 129			En cas de cessation définitive d'activité ... d'un PR ...

Guide d'entretien : Applicabilité des textes législatifs et réglementaires en vigueur sur les MRP :

Loi	Décret	Arrêté	Dispositions législatives et réglementaires	Applicabilité / Commentaires :
Art 1			<p>Définitions:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Accélérateur de particules ... -Activité (en radionucléides, massive, nucléaire) ... -Essais de mise en service ... -Examen périodique de la sûreté ... -Installation nucléaire ... -Matière nucléaire +++ -Matière radioactive +++ ... -Plan d'urgence ++++ ... -Protection contre les RI (Radioprotection ...) ... * ... 	
Art 2			Les dispositions de la présente loi s'appliquent à toutes les activités mettant en œuvre des SRI	
Art 4			<p>Les activités visées à l'article 2 ci-dessus, ainsi que les installations et les SRI y associées, sont réparties comme suit:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Cat. I: installations et activités nucléaires, + installations de stockage définitif telles que définies à l'article 1er ci-dessus -Cat. II: installations et activités mettant en œuvre des sources radioactives, à l'exception des Elles sont réparties en classes par voie réglementaire, en fonction notamment des risques radiologiques qu'elles présentent 	
Art 6	?		Sont soumises à autorisation de l'Administration > avis de l'Agence, selon les modalités fixées par voie réglementaire, les installations et activités nucléaires + installations de stockage définitif relevant de la Cat. I	
Art 7	?		Sans préjudice des dispositions législatives ou réglementaires, doivent faire l'objet, selon le cas, d'autorisation de l'Agence ou de déclaration auprès de cette dernière, selon les modalités fixées par voie réglementaire, les activités, installations et SRI y associées relevant de la Cat. II	
		Art 3	<p>Autorisation pour les classes : I - II - III & IV</p> <p>Déclaration pour la classe : V</p>	
		Art 5	<p>Dépôt de la demande d'autorisation par lettre recommandée</p> <p>Demande selon le modèle annexé au décret</p> <p>Pièces constitutives +++</p>	
		Art 8	<p>Pour les EPI : + Demande de fabrication, de distribution ou d'importation de SRI</p> <p>copie de l'accord préalable pour la création de FEPI</p> <p>copie de l'AMM</p>	
Art 11	???		<p>Les autorisations visées aux art 8 & 9 ci-dessus ne peuvent être accordées que si le requérant, dans les docs soumis à l'appui de la demande d'autorisation visés à l'art 12 ci-après:</p> <ul style="list-style-type: none"> -que les dispositions techniques ou d'organisation ... Ainsi -que les principes généraux proposés pour le démantèlement et l'arrêt définitif des installations nucléaires <p>SONT CONFORMES AUX PRESCRIPTIONS ET REGLEMENTS TECHNIQUES EN MATIERE DE SURETE ET DE SECURITE NUCLEAIRES ET RADIOLOGIQUES ET DE GARANTIES, visés à l'art 173 de la présente loi ...</p>	
Art 12	?		<p>Le dossier de demande d'autorisation, dont le contenu est fixé par voie réglementaire, doit obligatoirement comprendre</p> <ul style="list-style-type: none"> -un rapport d'analyse de sûreté de l'installation incluant un rapport de choix et d'évaluation du site, et -une étude d'impact de l'installation sur l'environnement, ainsi que -un plan d'urgence interne et -un plan de protection physique <p>actualisés au niveau des différentes phases d'autorisation. ...</p>	
Art 13			<p>Préalablement à son autorisation par l'Administration, le projet de construction d'une installation de Cat. I est soumis par l'Administration à l'examen du ou des conseils communaux du lieu d'implantation dudit projet</p> <p>Lesdits conseils formulent, dans un délai de 4 mois ... des propositions qui sont étudiées par l'Agence et communiquées, assorties de son avis, à l'Administration.</p>	
Art 14	?		Le projet de construction d'une installation de la Cat. I donne lieu à une enquête publique, dont le déroulement est fixé par voie réglementaire ... est conduite par le président du conseil communal concerné	
Art 17			Le délai d'instruction des demandes d'autorisations de construction et de mise à l'arrêt définitif d'une installation de Cat. I = 36 mois max, à compter de la date de dépôt de la demande auprès de l'administration concernée	
Art 18			Le délai max d'instruction des autorisations de rejet d'effluents liquides ou gazeux + des essais de mise en service d'une installation nucléaire = 6 mois	
Art 19			Le délai max d'instructions de l'autorisation d'exploitation d'une installation de Cat. I = 12 mois	
Art 20			<p>Les autorisations sont délivrées par un acte administratif publié au BO. Elles ne peuvent faire l'objet d'aucun transfert.</p> <p>Elles peuvent être assorties de conditions techniques définies dans l'acte d'autorisation.</p> <p>Tout refus doit être motivé</p>	?
Art 21			Les essais de mise en service, l'exploitation et la maintenance d'une installation de Cat. I doivent être assurés conformément aux limites et conditions d'exploitation définies dans le rapport d'analyse de sûreté visé à l'art 12 + approuvées par l'Agence	?
Art 22			<p>L'exploitant prend les dispositions nécessaires pour assurer le suivi et la comptabilité des matières nucléaires placées sous sa responsabilité.</p> <p>Cette comptabilité fait l'objet de contrôles périodiques par les agents dûment habilités à cet effet par l'Agence</p>	?

Art 23	?		L'exploitant est responsable en 1er lieu de la sûreté et de la protection physique des installations et matières nucléaires placées sous sa responsabilité. Il est tenu de mesurer les mesures de protection physique ... conformément aux prescriptions fixées par voie réglementaire	
Art 24			L'exploitant doit procéder, à des intervalles réguliers définis dans l'acte d'autorisation, au réexamen de la sûreté de son installation en prenant en compte les "BP Internationales" ? Il adresse à l'Agence un rapport comportant les conclusions de ce réexamen et, le cas échéant, les dispositions qu'il envisage de prendre pour remédier aux anomalies constatées ou pour améliorer la sûreté de son installation. L'Agence peut, après analyse du rapport, imposer de nouvelles prescriptions techniques	?
Art 25			L'exploitant doit procéder à des vérifications par analyse, surveillance, essais, afin de vérifier que l'état physique de l'installation et son exploitation restent conformes aux dispositions réglementaires applicables et aux limites et conditions d'exploitation telles qu'approuvées par l'Agence	?
Art 30			L'exploitant adresse à l'Agence un rapport annuel comportant les conditions de sûreté de son installation. Sur cette base, l'Agence apprécie la conformité des conditions de sûreté de l'installation aux règlements techniques visées à l'art 11 ci-dessus + aux conditions fixées par l'acte d'autorisation et établit un rapport rendu public ?	?
Art 34			L'importation, l'exportation et le transit sur le territoire national des matières radioactives par voie de terre, cours d'eau, aéroport ou port maritime, sont autorisés par l'Administration, après instruction du dossier de la demande par l'Agence	?
Art 39	?		Les modalités du transport des matières nucléaires sont fixées par voie réglementaire	
Art 45-55			Des autorisations spécifiques à la Cat. II	
Art 45	?		Les autorisations visées à l'art 7 ne sont accordées et renouvelées que si sont remplies les conditions requises relatives: 1-à la conformité des SRI, objet de la demande d'autorisation aux normes de conception et de fabrication requises pour leur certification 2-à la qualification en matière de radioprotection du personnel chargé de manipuler les SRI, objet de la demande d'autorisation, et de la PCR 3-à l'analyse de sûreté concernant l'installation, l'activité et les SRI y associées. Les projets d'installation désignées par voie réglementaire doivent en outre faire l'objet d'une étude d'impact sur l'environnement 4-à la conformité des locaux aux normes de radioprotection 5-aux mesures de protection des travailleurs exposés, de la population et de l'environnement contre les effets de RI 6-aux équipements de détection et de mesure des RI 7-à la surveillance médicale des travailleurs exposés, conformément à la réglementation en vigueur 8-à la surveillance dosimétrique des travailleurs exposés aux RI 9-aux mesures prises en cas d'urgence radiologique pour les SRI qui exposent à un risque élevé, en fonction des classes visées à l'art 4 10-le cas échéant, à la protection physique des installations 11-le cas échéant, aux moyens de transports 12-le cas échéant, aux mesures prises pour assurer le respect des dispositions législatives et réglementaires à la gestion des déchets radioactifs 13-à l'engagement du requérant de ne délivrer les SRI qu'aux exploitants autorisés à cette fin 14-le cas échéant, aux moyens prévus pour la reprise des sources scellées 15-à l'engagement de souscrire, en ce qui concerne les classes définies par voie réglementaire, une police d'assurance couvrant la responsabilité civile pouvant résulter de l'activité objet de la demande d'autorisation Les modalités d'application du présent art sont fixées par voie réglementaire.	?
Art 46			Les autorisations sont délivrées par l'Agence dans un délai de 2 à 6 mois courant à compter de la date de réception du dossier complet. Ce délai est fixé par voie réglementaire pour chacune des classes visées à l'art 4 Tout refus d'autorisation doit être motivé par l'Agence	
	Art 12		6 mois pour la classe I 4 mois pour la classe II 2 mois pour les classes III & IV	
	Art 13	 (arabe)	
	Art 18		Justifier le refus + informer par tous les moyens réglementaires, notamment le moyen électronique conformément à la réglementation en vigueur Possibilité de demande de recours ...	
Art 47			L'autorisation précise notamment -l'exploitant -l'objet de l'activité -la nature -le fournisseur -le pays d'origine, et -les caractéristiques techniques des SRI	
	Art 14		... 5-délai de commencement de l'activité 6-durée de validité ...	
Art 48			Toute autorisation peut être assortie de conditions particulières relatives à SSR que l'Agence juge utile d'imposer, notamment l'obligation pour l'exploitant - d'établir un plan d'urgence interne ... et - de tenir un inventaire à jour des SRI détenues par ses soins. Ces conditions peuvent être modifiées, complétées ou supprimées	
Art 50			Chaque autorisation est délivrée pour une durée max fixée par l'Agence en fonction de l'objet de l'autorisation. Elle est renouvelable sur demande de son titulaire	?
	Art 17		Durée max de 5 ans selon la nature de l'activité + particularités de l'établissement ...	

	Art 20		Dépôt de la demande de renouvellement d'une demande proche d'expiration au moins : 6 mois pour la classe I 4 mois pour la classe II 2 mois pour les classes III & IV ...	
Art 52			...	
	Art 16		Délai de commencement de l'activité est fixé à -1 année pour les classes I & II -6 mois pour les classes III & IV	
Art 53			Doit faire l'objet d'une nouvelle demande d'autorisation auprès de l'Agence -tout changement d'exploitant ou d'affectation des locaux destinés à recevoir des SRI, ou -toute extension du domaine couvert par l'autorisation initiale, ou -toute modification des caractéristiques desdites sources utilisées	
Art 54			L'Agence peut procéder à une révision de l'autorisation qu'elle a délivrée, chaque fois que des éléments nouveaux permettent de réévaluer la justification de l'activité autorisée, sa sûreté ou sa sécurité	
Art 56	?		Tout transport, par voie terrestre, maritime ou aérienne, de matières radioactives composées de radionucléides dont l'activité est > aux limites d'exemption fixées par voie réglementaire, est soumis à l'autorisation de l'Agence, conformément et des règlements techniques établis par l'Agence? ++++	
Art 58			L'autorisation peut être : -générale: accordée au transporteur qui désire effectuer régulièrement le transport de matières radioactives + pour une durée ne pouvant dépasser 5 ans + renouvelable sur demande du transporteur => il informe mensuellement l'Agence, selon les modalités fixées par cette autorisation, des transports de matières radioactives effectuées au cours du mois écoulé -particulière: accordée au transporteur qui désire effectuer un transport occasionnel de matières radioactives	?
	Art 12		... 6 mois pour l'autorisation générale + 3 mois pour l'autorisation particulière	
Art 60	?		Les conditions et les modalités de transport des matières radioactives sont définies par l'Agence dans le cadre des règlements techniques ? visés à l'art 173 de la présente loi	
Art 67	?		L'exploitant doit accorder la priorité requise à la sûreté et à la sécurité. A cet effet, il est tenu d'avoir + de meo les ressources nécessaires pour assurer les activités relatives à la sûreté, à la sécurité, et le cas échéant, à la protection physique Il est également tenu de désigner, au moins, une personne compétente en radioprotection (PCR), chargée des questions de sûreté radiologique La PCR doit avoir suivi au préalable avec succès, une formation en radioprotection, dispensée par un organisme agréé en la matière, conformément aux dispositions du chap. XI du présent Titre Les qualifications requises de la PCR, les modalités de sa formation, ainsi que les modalités d'exercice de ses missions, sont fixées par voie réglementaire	?
Art 68			L'exploitant d'une installation susceptible de générer des rejets d'effluents dans l'environnement, supporte le coût des mesures de prévention associées et notamment d'analyses, ainsi que les mesures prescrites de réduction des risques et des rejets radioactifs	?
Art 69			L'exploitant est tenu de mep un programme d'assurance qualité approprié, selon les spécifications techniques définies par l'Agence dans les règlements visés à l'art 173 de la présente loi. Ce programme vise à s'assurer que les exigences sont satisfaites	?
Art 70			L'exploitant + actes malveillants	
Art 71			L'exploitant déclare sans délai à l'Agence les incidents significatifs se rapportant à la sûreté, à la sécurité, ou à la protection physique des activités autorisées	
Art 94			Pour toute exposition aux SRI, l'exploitant est tenu de prendre les mesures et moyens nécessaires pour assurer la protection du travailleur, du patient, du public et de l'environnement, conformément aux dispositions de la présente loi	
Art 95			Toute exposition aux SRI doit réaliser selon les principes de: -justification ... -optimisation ... -limitation de dose ...	
Art 96	?		L'exploitant est responsable de l'évaluation et de l'application des mesures de prévention nécessaires à la protection de son personnel, notamment -de la fourniture, -de la maintenance, ainsi que -du contrôle des appareils et des EPI et collective et des instruments de mesure de l'exposition aux RI, lequel concerne -- les contrôles techniques de radioprotection et -- les contrôles de l'efficacité des moyens techniques de radioprotection, tels que définis par voie réglementaire. L'exploitant est également tenu d'assurer l'étalonnage des équipements de détection de RI	
Art 97	?		L'exploitant est tenu d'assurer un suivi médical + une surveillance dosimétrique individuelle des travailleurs exposés aux RI, prenant en compte les risques d'exposition externe et interne, et ce conformément à la réglementation en vigueur	
Art 98--117			De l'utilisation des RI à des fins médicales ...	
Art 118--126			Des plans d'urgence ...	
Art 123			Le plan d'urgence interne établi par l'exploitant, conformément à l'art 12 de la présente loi, doit être coordonné avec le plan établi au niveau local, visé à l'art 119 ...	
Art 127--134			Des organismes techniques agréés	

Art 127	?		<p>Seuls les organismes agréés par l'Agence, selon les modalités fixées par voie réglementaire, peuvent fournir les services techniques suivants, permettant aux exploitants de satisfaire aux obligations de sûreté ou de sécurité nucléaire ou radiologique suivantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> -la surveillance dosimétrique individuelle des travailleurs exposés aux RI -l'étalonnage des équipements de détection de RI -la formation et le contrôle de connaissances des PCR -les mesures de radioactivité prévues par l'Agence -le CQ externe des appareils ou des sources de RI à usage médical -le contrôle de l'efficacité des moyens techniques et organisationnels mis en place par l'exploitant pour satisfaire aux exigences de sûreté visées par la présente loi -le contrôle technique de radioprotection <ul style="list-style-type: none"> --des sources et appareils émetteurs de RI, --des dispositifs de protection et d'alarme, ainsi que --des instruments de mesure utilisés ... 	
Art 140-169			Des sanctions ...	
Art 170-182			AMSSNuR	
Art 173	?		L'Agence est également chargée d'établir les prescriptions et règlements techniques en matière de sûreté et de sécurité nucléaires et radiologiques et de garanties, qui sont approuvés par l'Administration	
	Art 43		<p>... Administration =</p> <ul style="list-style-type: none"> - Min de la santé pour les normes techniques concernant les installations et les activités utilisant des SRI - Min de l'Energie et des Mines pour les autres normes techniques <p>Sont transférées à l'Agence, à la date d'entrée en vigueur de la présente loi, les attributions exercées par les départements</p> <ul style="list-style-type: none"> -de la santé et -de l'énergie <p>relevant désormais des missions de l'Agence en application des dispositions de la présente loi, notamment en matière</p> <ul style="list-style-type: none"> -d'autorisations, de déclarations -d'agrèments, d'homologations, -d'inspections et de contrôles ... 	
Art 183				

Annexe n° 5 : Liste des demandes d'autorisations traitées par l'AMSSNuR (e-service)

Réf.	Description	Domaine d'application
D-1	Demande d'autorisation d'importation de matériel radiologique destiné au radiodiagnostic	Médicales
D-2	Demande d'autorisation (exportation – cession – vente de matériel) radiologique destiné au radiodiagnostic	Médicales
D-3	Demande d'autorisation d'utilisation de matériel radiologique destiné au radiodiagnostic	Médicales
D-4	Demande d'autorisation de détention et d'utilisation de radioéléments et d'appareil électrique émettant des rayonnements ionisants dans le cadre de la médecine nucléaire et de biologie médicale	Médicales
D-5	Demande d'autorisation d'importation et d'utilisation d'accélérateurs de particules dans le cadre de l'activité de radiothérapie externe	Médicales
D-6	Demande d'autorisation d'importation et d'utilisation de sources radioactives scellées dans le cadre de l'activité de radiothérapie externe (appareil de cobaltothérapie gamma knife)	Médicales
D-7	Demande d'autorisation d'importation et d'utilisation des sources radioactives scellées dans le cadre de l'activité de curiethérapie	Médicales
D-8	Demande d'autorisation d'importation et d'utilisation des sources radioactives dans le cadre de l'activité du contrôle non destructif (cnd)	Non médicales
D-9	Demande d'autorisation d'importation et d'utilisation des sources radioactives dans le cadre des activités non médicales autres que le contrôle non destructif	Non médicales
D-10	Demande d'autorisation d'importation et d'utilisation d'irradiateur gamma dans le cadre de l'activité de traitement par ionisation	Non médicales
D-11	Demande d'autorisation d'importation et d'utilisation d'accélérateurs électrons dans le cadre de l'activité de traitement par ionisation	Non médicales
D-12	Demande de transport par route de radioéléments artificiels	Transport par route
D-13	Demande d'autorisation de rejets effluents liquides	Déchets radioactifs
D-14	Demande d'autorisation d'importation d'utilisation d'appareil RX à des fins non médicales	Non médicales
D-15	Demande d'autorisation d'utilisation d'accélérateur pour le contrôle de marchandises	Non médicales
D-16	Demande d'autorisation d'exportation des sources radioactives dans le cadre de l'activité du contrôle non destructif (cnd)	Non médicales
D-17	Demande de transfert des détecteurs de fumée ionique	Déchets radioactifs
D-18	Demande de transfert des déchets radioactifs - CEN-CNESTEN	Déchets radioactifs