

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DES SOLIDARITÉS

Arrêté du 8 janvier 2007 relatif au contenu et aux modalités de présentation d'une brochure pour l'investigateur d'une recherche biomédicale portant sur les produits sanguins labiles, les organes, les tissus d'origine humaine ou animale et les préparations de thérapie cellulaire mentionnées à l'article L. 1243-1 du code de la santé publique

NOR : SANP0720212A

Le ministre de la santé et des solidarités,

Vu le code de la santé publique, notamment ses articles R. 1123-20, R. 1123-30, R. 1123-39 et R. 1123-54 ;
Sur proposition du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé,

Arrête :

Art. 1^{er}. – La brochure pour l'investigateur, datée et signée, est jointe à la demande d'autorisation de recherche biomédicale à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé et à la demande d'avis au Comité de protection des personnes.

Ce document décrit l'ensemble des données cliniques et non cliniques concernant le produit sur lequel porte la recherche, qui sont pertinentes pour l'étude de ce produit chez l'être humain.

Elle fournit aux investigateurs et à tout autre intervenant dans la recherche biomédicale des informations leur permettant de comprendre et de se conformer aux informations fournies dans le protocole, telles que les conditions de prélèvement des produits biologiques ainsi que le dosage du produit utilisé, la posologie, le mode d'administration, la technique opératoire de greffe et les modalités de surveillance de la sécurité.

Les informations figurant dans la brochure pour l'investigateur sont présentées sous une forme concise, simple, objective, et non promotionnelle, de telle sorte qu'un médecin ou un investigateur éventuel puisse les comprendre et effectuer sa propre évaluation impartiale du bien-fondé de la recherche biomédicale proposée en se basant sur le rapport des bénéfices et des risques de celle-ci. Ceci s'applique également à toute mise à jour de la brochure pour l'investigateur.

La brochure pour l'investigateur contient également des informations permettant de faciliter la prise en charge médicale des personnes qui se prêtent à la recherche.

Art. 2. – Les informations que comporte la brochure pour l'investigateur respectent le format décrit en annexe du présent arrêté.

Art. 3. – Si le tissu ou la préparation de thérapie cellulaire sur lequel porte la recherche dispose d'une autorisation en France et s'ils sont utilisés dans la recherche conformément à cette autorisation, les éléments de l'autorisation peuvent être utilisés en lieu et place de la brochure pour l'investigateur, s'ils contiennent l'ensemble des informations pertinentes et actualisées pour l'investigateur.

Lorsque le tissu ou la préparation de thérapie cellulaire disposant d'une autorisation en France fait l'objet d'une recherche biomédicale en vue d'une nouvelle utilisation, la brochure pour l'investigateur peut être constituée des éléments de l'autorisation, accompagnés de la synthèse des données justifiant l'utilisation et la sécurité d'emploi du produit dans le cadre de la recherche.

Art. 4. – Le promoteur établit des procédures écrites de rédaction et de mise à jour de la brochure pour l'investigateur.

Le promoteur valide et actualise la brochure pour l'investigateur au moins une fois par an, ainsi que lorsque survient un fait nouveau tel que mentionné à l'article L. 1123-10 du code de la santé publique.

Art. 5. – Le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé et le directeur général de la santé sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait à Paris, le 8 janvier 2007.

Pour le ministre et par délégation :
*Le chef du service politique de santé
et qualité du système de santé,*
D. EYSSARTIER

A N N E X E

FORMAT ET PRÉSENTATION D'UNE BROCHURE POUR L'INVESTIGATEUR D'UNE RECHERCHE BIOMÉDICALE PORTANT SUR LES PRODUITS SANGUINS LABILES, LES ORGANES, LES TISSUS D'ORIGINE HUMAINE OU ANIMALE, LES PRÉPARATIONS DE THÉRAPIE CELLULAIRE MENTIONNÉES AU DEUXIÈME ALINÉA DE L'ARTICLE L. 1243-1 DU CODE DE LA SANTÉ PUBLIQUE

La présente annexe décrit le format de la brochure pour l'investigateur. La nature et l'étendue des informations mentionnées dépendent du stade de développement du produit.

La brochure pour l'investigateur comporte les chapitres suivants, chacun accompagné, le cas échéant, des références aux principaux travaux exploités.

Si le promoteur estime qu'une ou plusieurs informations énumérées ci-après ne sont manifestement pas pertinentes, il précise qu'elles sont sans objet.

1. Informations générales.

1.1. Page de couverture précisant notamment :

- le nom du promoteur ;
- l'identification de chaque produit : dénomination du produit et, le cas échéant, nom de code, nom de la substance active ou nom de commercialisation ;
- la date de publication, le numéro de version ainsi qu'une référence au numéro et à la date de la version précédente, le cas échéant.

1.2. Déclaration de confidentialité, le cas échéant.

2. Table des matières.

3. Résumé concis de toutes les informations disponibles et pertinentes.

4. Introduction précisant brièvement :

- la dénomination du ou des produits sur le(s)quel(s) porte la recherche ;
- le cas échéant, toutes les substances actives ;
- le cas échéant, la classe thérapeutique ou pharmacologique et la place que devrait occuper le produit dans cette classe ;
- la justification des recherches menées sur le produit ;
- les indications préventives, thérapeutiques ou diagnostiques attendues ;
- les incidents et/ou effets indésirables éventuels liés à l'administration ou à la greffe.

L'introduction décrit l'approche générale à suivre pour évaluer le produit.

5. Propriétés physico-chimiques, biologiques, et formulation, le cas échéant.

6. Essais non cliniques.

6.1. Introduction.

Les résultats de tous les essais non cliniques pertinents, présentés sous forme de résumés, concernant :

- pour les préparations de thérapie cellulaire : la pharmacologie, les données non cliniques ;
- pour les tissus et organes : les propriétés thérapeutiques et le mode d'action, les données non cliniques ;
- pour les produits sanguins labiles : les propriétés thérapeutiques et le mode d'action, les données non cliniques et, le cas échéant, la cinétique du produit.

Ces résumés précisent la méthodologie utilisée, les résultats obtenus et comportent une discussion sur la pertinence des conclusions par rapport aux effets thérapeutiques étudiés et aux éventuels événements, incidents ou effets indésirables et non voulus chez l'être humain.

6.2. Les informations suivantes doivent être fournies, si elles sont appropriées et disponibles :

- si l'origine ou la nature du produit utilisé dans les études non cliniques est différente de celle du produit sur lequel porte la recherche : fournir une description du produit et une justification du choix de ce produit ;
- espèces étudiées ;
- nombre et sexe des animaux dans chaque groupe ;
- dose unitaire, telle que milligrammes/kilogramme (mg/kg) ;
- intervalle entre les administrations ;
- voie d'administration et/ou technique opératoire de greffe ;
- durée de traitement ;

- informations sur la distribution systémique ;
- durée du suivi des animaux après exposition ;
- résultats, comprenant notamment les aspects suivants :
 - nature, fréquence, sévérité ou intensité des effets pharmacologiques ou toxiques pour les préparations de thérapie cellulaire, des propriétés thérapeutiques ou toxicologiques pour les tissus, organes et produits sanguins labiles ;
 - délai d'apparition des effets ;
 - réversibilité des effets ;
 - durée des effets ;
 - relation dose-effet.

Les données sont présentées, dans la mesure du possible, sous forme de tableaux ou de listes.

6.3. Les sections suivantes présentent les résultats les plus importants des essais non cliniques, et leur pertinence vis-à-vis de l'utilisation chez l'être humain et de tous les aspects à étudier chez l'être humain. Le cas échéant, l'impact de la dose sur les effets observés, les résultats de la dose efficace et de la dose non toxique chez une même espèce animale sont comparés (par exemple la marge thérapeutique doit être étudiée). L'extrapolation de ces informations à la posologie prévue pour l'être humain est discutée.

a) Pharmacologie non clinique, le cas échéant.

b) Données de biodistribution chez l'animal.

c) Toxicité, à renseigner selon le type du produit :

- toxicité par administration unique ;
- toxicité par administration répétée ;
- carcinogénicité ;
- tolérance locale ;
- toxicité de la reproduction et du développement ;
- génotoxicité *in vitro* et *in vivo*.

7. Effets chez l'être humain.

7.1. Introduction :

Une discussion approfondie des effets connus du produit chez l'être humain est fournie, comprenant notamment les informations sur la sécurité, l'efficacité et, le cas échéant, les données de biodistribution, la pharmacodynamie, la relation dose-effet et d'autres propriétés pharmacologiques ou thérapeutiques. Les résultats des recherches biomédicales réalisées sont fournis sous forme de résumés. Des informations sont également fournies concernant toute utilisation éventuelle du produit en dehors de recherches biomédicales, telle que les informations recueillies après son autorisation.

7.2. Biodistribution.

7.3. Sécurité et efficacité :

Les informations relatives à l'efficacité, la sécurité et, le cas échéant, à la pharmacodynamie et à la relation dose-effet du produit obtenues lors d'essais antérieurs chez l'être humain sont présentées sous forme de résumés. La brochure pour l'investigateur décrit les risques possibles et les événements, incidents ou effets indésirables prévisibles sur la base des données disponibles sur le produit sur lequel porte la recherche et sur les produits ou médicaments appartenant à la même classe pharmaco-thérapeutique. Elle décrit également les précautions d'emploi ou le suivi particulier à mettre en œuvre dans le cadre de l'utilisation du produit dans la recherche.

7.4. Expérience après l'autorisation ou inscription sur la liste mentionnée à l'article L. 1221-8 du code de la santé publique :

La brochure pour l'investigateur indique les pays dans lesquels le produit dispose d'une autorisation ou de toute autre décision portant sur le produit sur lequel porte la recherche. Elle précise également :

- tous les pays dans lesquels une demande d'autorisation du produit ou de toute autre décision sur le produit a été refusée ; ou
- tous les pays dans lesquels cette autorisation ou décision a été retirée.

Ces dispositions ne s'appliquent pas aux promoteurs mentionnés au 12° de l'article L. 1123-14 du code de la santé publique.

Toutes les informations pertinentes recueillies dans le cadre du prélèvement, de la préparation, de la conservation et de l'utilisation du produit autorisé ou inscrit sur la liste mentionnée à l'article L. 1221-8 du code de la santé publique et dont le promoteur a connaissance sont résumées.

8. Résumé des données et recommandations pour l'investigateur.