

Arrêté du 24 mai 2006 intégrant (*en italique*) les modifications apportées par l'arrêté du 15 septembre 2006

et

fixant le contenu, le format et les modalités de présentation à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé du dossier de demande d'autorisation de recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain

Le ministre de la santé et des solidarités,

Vu la directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain ;

Vu le code de la santé publique et notamment les articles L. 1121-4, L. 1123-8, L. 1123-12, L. 1123-14, L. 1125-1, L. 1125-3, L. 1125-4 et R. 1123-29, R. 1123-30, R. 1123-31, R. 1123-32, R.1123-34, R. 1125-3 et R. 5121-114 ;

Vu l'arrêté du 18 octobre 2000 fixant le contenu du dossier technique accompagnant la demande d'autorisation de dissémination volontaire d'organismes génétiquement modifiés dans le cadre de recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain ou des produits mentionnés aux 8°, 9° et 10° de l'article L. 5121-1 du code de la santé publique ;

Sur proposition du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé,

Arrête :

Article 1 :

Préalablement au dépôt d'une demande d'autorisation de recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain, le promoteur obtient un numéro d'enregistrement de la recherche dans la base de données européenne des essais cliniques de médicaments à usage humain dénommée EudraCT et établie par l'Agence européenne des médicaments. Ce numéro, dénommé numéro EudraCT, identifie chaque recherche biomédicale conduite dans un ou plusieurs lieux de recherches situés sur le territoire de la Communauté européenne.

Article 2 :

Préalablement au dépôt du dossier de demande d'autorisation de recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain et après obtention du numéro EudraCT, le promoteur s'acquitte auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé des taxes prévues à l'article L. 1123-8 du code de la santé publique.

Dès réception du règlement de ces taxes à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, un justificatif du versement est adressé au promoteur.

Le promoteur adresse le dossier de demande d'autorisation de recherche biomédicale, par voie électronique, ou par courrier, à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

Article 3 :

Le dossier de demande d'autorisation d'une recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain, se compose des quatre parties suivantes :

I. un dossier administratif contenant les informations suivantes :

- 1° Un courrier de demande d'autorisation daté et signé, disponible en version électronique sur le site Internet de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé ou en version papier sur demande auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, comprenant notamment :
 - a) Si le médicament expérimental dispose d'une autorisation de mise sur le marché en France, une comparaison et, le cas échéant, la description et la justification des divergences pertinentes en terme de sécurité des personnes entre le protocole et le résumé des caractéristiques du produit tel que prévu dans cette autorisation de mise sur le marché,
 - b) Le cas échéant, les raisons pour lesquelles le promoteur ne considère pas comme un médicament expérimental, un traitement mentionné dans le protocole de la recherche ;
- 2° Le formulaire de demande d'autorisation, daté et signé, disponible en version électronique sur le site Internet de la base de données EudraCT, ou en version papier sur demande auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé ;
- 3° Le reçu de confirmation du numéro EudraCT ;
- 4° *Le cas échéant, la liste des autorités compétentes des Etats membres de la Communauté européenne auxquelles la demande a été soumise et la nature de leur décision finale, si elle est disponible ;*
- 5° Si le demandeur n'est pas le promoteur, l'autorisation écrite lui permettant d'agir pour le compte du promoteur ;
- 6° Le cas échéant, une copie de la ou des autorisations requises, en application des dispositions du code de la santé publique, pour la mise en place de la recherche ou pour l'utilisation du médicament ;
- 7° Le cas échéant, une copie de tout avis scientifique rendu au promoteur, sur le médicament expérimental ou sur la recherche, par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, par l'Agence européenne des médicaments, ou par toute autorité compétente d'un Etat membre de la Communauté européenne ;
- 8° En cas de soumission de données relatives à un médicament expérimental appartenant à un tiers, en application du 4° de l'article 4 du présent arrêté, l'autorisation délivrée par ce dernier au promoteur pour communiquer ces données ;
- 9° Le justificatif du versement des taxes prévues à l'article L. 1123-8 du code de la santé publique.

II. un dossier sur la recherche biomédicale contenant les informations suivantes :

- 1° Le protocole de la recherche tel que défini à l'article R. 1123-20 du code de la santé publique, daté et comportant un numéro de version ;
- 2° *Le résumé du protocole de la recherche ;*
- 3° La brochure pour l'investigateur ou le résumé des caractéristiques du produit pour tout médicament expérimental disposant d'une autorisation de mise sur le marché en France ou dans un autre Etat membre de la Communauté européenne, accompagné, s'il est utilisé dans des conditions différentes de celles prévues par cette autorisation, de la synthèse des données justifiant l'utilisation et la sécurité d'emploi du médicament dans le cadre de la recherche ;
- 4° La copie de l'attestation d'assurance telle que prévue à l'article L. 1121-10 du code de la santé publique;
- 5° Le cas échéant, l'avis d'un comité scientifique consulté par le promoteur ;
- 6° Le document de référence permettant de déterminer le caractère attendu ou inattendu d'une suspicion d'effet indésirable grave ;
- 7° *Si la brochure pour l'investigateur appartient à un tiers, l'autorisation du tiers délivrée au promoteur pour l'utiliser.*

III. un dossier technique relatif aux produits utilisés dans le cadre de la recherche :

- 1° Pour chaque médicament expérimental, le promoteur transmet un dossier technique dénommé « dossier du médicament expérimental ».

Ce dossier, dont le format est décrit en annexe 1 du présent arrêté, comporte trois parties composées d'une synthèse de toutes les informations disponibles sur le médicament expérimental relatives :

- a) à la qualité pharmaceutique, chimique ou biologique de la substance active et du produit fini,
- b) aux données non cliniques obtenues à partir des études pharmacologiques et de toxicité,

- c) le cas échéant, aux données cliniques obtenues à partir des recherches biomédicales préalablement menées avec le même médicament expérimental ou liées à son utilisation en thérapeutique.

Ce dossier comprend également une analyse critique, au regard de l'évaluation des bénéfices et des risques de la recherche, des données non cliniques et, le cas échéant, cliniques relatives au médicament expérimental.

La partie du dossier mentionnée au a) est complétée, le cas échéant, par les informations suivantes :

- si le médicament est fabriqué dans un autre Etat membre de la Communauté européenne ou partie à l'accord sur l'Espace économique européen et s'il ne bénéficie pas d'une autorisation de mise sur le marché dans un Etat membre de la Communauté européenne, la copie de l'autorisation d'ouverture de l'établissement de fabrication du médicament expérimental indiquant les opérations, les types de médicaments et les formes pharmaceutiques auxquels cette autorisation s'applique ;
- si le médicament n'est pas fabriqué dans un Etat membre de la Communauté européenne ou partie à l'accord sur l'Espace économique européen et s'il ne bénéficie pas d'une autorisation de mise sur le marché dans un Etat membre de la Communauté européenne, la copie de l'autorisation d'ouverture de l'établissement importateur du médicament expérimental indiquant les opérations, les types de médicaments et les formes pharmaceutiques auxquels cette autorisation s'applique et une attestation établie par la personne qualifiée de l'établissement importateur établissant que le médicament expérimental a été fabriqué selon des normes au moins équivalentes aux bonnes pratiques de fabrication mentionnées à l'article L. 5121-5 du code de la santé publique;
- le certificat d'analyse du médicament expérimenté dans les cas où sont détectées soit des impuretés qui ne sont pas justifiées par les spécifications précisées dans le dossier du médicament expérimental relatif aux données sur la qualité pharmaceutique, chimique et biologique, soit des impuretés inattendues qui ne sont pas couvertes par ces spécifications.

Pour la constitution du dossier du médicament expérimental, le promoteur tient compte des lignes directrices et des indications détaillées sur la réglementation des médicaments dans la Communauté européenne, publiées par la Commission européenne ainsi que des recommandations spécifiques de l'Agence européenne des médicaments.

Le promoteur peut faire référence aux données non cliniques et cliniques présentées dans la brochure pour l'investigateur, lorsque celles-ci sont suffisamment détaillées pour permettre une appréciation précise de la sécurité d'emploi du médicament expérimental dans la recherche biomédicale.

Le promoteur atteste que les études servant de base aux données non cliniques et cliniques présentées dans le dossier du médicament expérimental ont été menées conformément aux principes de bonnes pratiques de laboratoire et aux principes de bonnes pratiques cliniques. A défaut, le promoteur présente les raisons pour lesquelles il ne peut pas fournir cette attestation.

Le promoteur tient à la disposition de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, à sa demande, les données complètes des études référencées dans le dossier du médicament expérimental, sauf exception dûment justifiée.

2° Si le protocole de la recherche prévoit l'utilisation d'un médicament non expérimental nécessaire à la réalisation de la recherche, le promoteur transmet les informations suivantes :

- a) si ce médicament dispose d'une autorisation de mise sur le marché en France ou dans un autre Etat membre de la Communauté européenne ou d'une autorisation équivalente délivrée par une autorité compétente aux Etats-Unis ou au Japon et s'il est utilisé conformément à cette autorisation : le résumé des caractéristiques du produit tel que prévu dans cette autorisation de mise sur le marché ;
- b) si ce médicament est utilisé dans des conditions différentes de celles prévues par son autorisation de mise sur le marché en France ou dans un autre Etat membre de la Communauté européenne : le résumé des caractéristiques du produit tel que prévu

dans cette autorisation de mise sur le marché, ainsi qu'un dossier permettant de justifier de la qualité pharmaceutique, chimique et biologique, le cas échéant, et de la sécurité d'emploi de ce médicament dans le cadre de la recherche concernée ;

- c) si ce médicament ne dispose pas d'une autorisation de mise sur le marché en France ou dans un autre Etat membre de la Communauté européenne : un dossier permettant de justifier de la qualité pharmaceutique, chimique et biologique et de la sécurité d'emploi de ce médicament dans le cadre de la recherche concernée.

3° Si la recherche biomédicale portant sur un médicament implique l'utilisation d'un dispositif médical ne disposant pas d'un marquage CE ou disposant d'un marquage CE mais utilisé dans une autre destination que celle prévue par le marquage CE, le promoteur transmet les informations suivantes relatives à ce dispositif :

- a) la description du dispositif et la notice d'instruction ;
- b) lorsque le promoteur est le fabricant du dispositif, la déclaration de conformité aux exigences essentielles, documentée par les résultats de l'analyse des risques ainsi que la liste des référentiels appliqués ;
- c) lorsque le promoteur n'est pas le fabricant du dispositif, les résultats de l'analyse des risques ou, le cas échéant, les résultats de l'évaluation des risques éventuels générés par l'utilisation envisagée dans la recherche ;
- d) les données non cliniques et, le cas échéant, cliniques relatives au dispositif utilisé dans la recherche.

4° Si la recherche portant sur le médicament prévoit d'utiliser ou d'étudier d'autres produits que les médicaments non expérimentaux et les dispositifs médicaux mentionnés respectivement au 2° et 3° du III du présent article, il appartient au demandeur de fournir la documentation adaptée relative à ces produits, telle que définie dans les arrêtés relatifs à la demande d'autorisation de recherche biomédicale soumise à l'autorité compétente portant sur de tels produits, permettant à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé d'apprécier la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche conformément aux dispositions de l'article R. 1123-29 du code de la santé publique.

IV. la copie de l'avis final du Comité de protection des personnes mentionné à l'article L. 1121-4 du code de la santé publique, s'il est disponible.

Article 4 :

Par dérogation au III de l'article 3 du présent arrêté et sans préjudice des dispositions prévues aux articles 5 et 6 du présent arrêté, le promoteur transmet, pour chaque médicament expérimental, un dossier du médicament expérimental simplifié dans les cas suivants :

1° Lorsque le médicament expérimental bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché en France ou dans un autre Etat membre de la Communauté européenne,

- a) si le médicament expérimental est utilisé dans la recherche conformément aux conditions définies dans le résumé des caractéristiques du produit tel que prévu dans cette autorisation, le promoteur transmet le résumé des caractéristiques du produit au titre du dossier du médicament expérimental. Des dispositions particulières peuvent être mises en œuvre si le nom du médicament expérimental n'est pas précisé dans le protocole ;
- b) si le médicament est utilisé dans la recherche dans des conditions différentes de celles définies dans le résumé des caractéristiques du produit prévu dans cette autorisation : le promoteur transmet au titre du dossier du médicament expérimental ce résumé, complété, le cas échéant, par toutes les données appropriées permettant de justifier l'utilisation et la sécurité d'emploi du médicament dans ces nouvelles conditions.

Ces dispositions s'appliquent également si le médicament expérimental bénéficie soit d'une autorisation équivalente délivrée par les autorités compétentes aux Etats-Unis ou au Japon, soit d'une autorisation temporaire d'utilisation telle que prévue au a) de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique, ou dans des cas exceptionnels, sur demande du

promoteur dûment justifiée et après accord préalable de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

2° Lorsque le médicament expérimental ne bénéficie pas d'une autorisation telle que mentionnée au 1° du présent article,

- a) si une autre forme pharmaceutique ou un autre dosage que celle ou celui utilisé pour le médicament expérimental dispose d'une autorisation de mise sur le marché en France ou dans un autre Etat membre de la Communauté européenne et si le médicament expérimental est fourni par le titulaire de cette autorisation, le promoteur transmet, au titre du dossier du médicament expérimental, le résumé des caractéristiques du produit tel que prévu par cette autorisation et le dossier prévu au 1° du III de l'article 3 à l'exception des données relatives à la qualité pharmaceutique, chimique et biologique de la substance active ;
- b) si la substance active du médicament expérimental entre dans la composition d'un médicament disposant d'une autorisation de mise sur le marché en France ou dans un autre Etat membre de la Communauté européenne et si celle-ci est fournie par le même fabricant que celui visé par cette autorisation, le promoteur transmet, au titre du dossier du médicament expérimental, le résumé des caractéristiques du produit tel que prévu par cette autorisation et le dossier prévu au 1° du III de l'article 3 à l'exception des données relatives à la qualité pharmaceutique, chimique et biologique de la substance active ;

3° Lorsque le promoteur a déjà soumis le dossier du médicament expérimental lors d'une précédente demande d'autorisation de recherche portant sur le même médicament expérimental à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, il se réfère alors aux données du dossier du médicament expérimental précédemment soumises et transmet, le cas échéant :

- toute nouvelle donnée disponible depuis cette précédente demande,
- si le médicament expérimental est utilisé dans des conditions différentes de celles présentées lors de la précédente demande, toute donnée disponible permettant d'apprécier la sécurité de ce médicament utilisé dans ces nouvelles conditions ;

4° Lorsque le dossier du médicament expérimental figure dans une précédente demande d'autorisation de recherche transmise à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé par un tiers, le promoteur peut se référer à ce dossier s'il a obtenu l'accord du propriétaire des données concernées. Dans ce cas le promoteur transmet à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé les éléments suivants :

- une autorisation du propriétaire des données contenues dans ce dossier du médicament expérimental préexistant permettant à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé de s'y référer lors de l'instruction de la nouvelle demande d'autorisation qui lui est soumise,
- toute nouvelle donnée disponible depuis cette précédente demande,
- si le médicament expérimental est utilisé dans des conditions différentes de celles présentées lors de la précédente demande, toutes les données disponibles permettant d'apprécier la sécurité de ce médicament utilisé dans ces nouvelles conditions ;

5° Lorsque le médicament expérimental est un placebo, le promoteur fournit uniquement, au titre du dossier du médicament expérimental, les données relatives à la qualité pharmaceutique, chimique et biologique du produit fini et les annexes de la première partie du dossier du médicament expérimental, telles que mentionnées à l'annexe 1 du présent arrêté.

Toutefois, si le placebo est de composition excipiendaire identique au médicament expérimenté et qu'il ne s'agit pas d'une forme stérile, le promoteur ne transmet aucun dossier du médicament expérimental relatif au placebo.

Article 5 :

Lorsque la recherche biomédicale porte sur un médicament expérimental contenant un produit d'origine biologique ou dont la fabrication fait appel à un produit d'origine biologique, les données relatives à la qualité pharmaceutique, chimique et biologique du dossier du médicament expérimental, mentionné au III de l'article 3 du présent arrêté, sont complétées par des données de sécurité virale

selon le format décrit en annexe 2 du présent arrêté. Toutefois, si le médicament expérimental bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché délivrée par les autorités compétentes aux Etats-Unis ou au Japon, le promoteur fournit l'ensemble des données de sécurité virale sans avoir besoin de respecter le format susmentionné.

Un produit d'origine biologique consiste en tout principe actif, excipient ou adjuvant de fabrication extrait ou préparé à partir d'un produit d'origine animale ou humaine, ou obtenu par hémisynthèse à partir d'un tel produit.

Les données de sécurité virale portant sur les virus conventionnels et sur les agents transmissibles non conventionnels responsables d'encéphalopathies spongiformes concernent les matières premières d'origine biologique, le procédé de production et les contrôles virologiques réalisés pendant le procédé de production.

Les données de sécurité virale au regard des agents transmissibles non conventionnels doivent satisfaire aux exigences de la monographie de la pharmacopée européenne relative aux produits comportant un risque de transmission d'agents d'encéphalopathies spongiformes animales.

Article 6 :

Par dérogation à l'article 5 du présent arrêté :

1° Le promoteur ne fournit aucune donnée de sécurité virale lorsque le médicament expérimental :

a) contient comme seuls excipients d'origine animale, le lactose, le stéarate de magnésium ou la gélatine entrant dans la composition des gélules, fabriqués conformément à la note explicative concernant la réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments à usages humain et vétérinaire et ses mises à jour, publiées par la Commission au Journal officiel de l'Union européenne,

b) dispose d'une autorisation de mise sur le marché en France. Toutefois, si des modifications interviennent au cours du procédé de fabrication du médicament expérimental par rapport à ce qui est décrit dans les données de sécurité virale préalablement soumises dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché, le promoteur fournit des données actualisées de sécurité virale, conformément à l'article 5 du présent arrêté, comportant notamment un tableau récapitulatif des modifications, accompagné de la documentation adéquate correspondante.

2° Le promoteur n'est pas tenu de fournir les données de sécurité virale mentionnées à l'article 5 lorsqu'il fournit une attestation délivrée par le fabricant du produit confirmant que le médicament expérimental est fabriqué à partir des mêmes matières premières, suivant le même procédé de fabrication, et est soumis aux mêmes contrôles virologiques que celui ayant précédemment obtenu un avis favorable de sécurité virale lors d'une précédente recherche biomédicale ou d'une autorisation temporaire d'utilisation telle que prévue au a) de l'article L.5121-12 du code de la santé publique ou disposant d'une autorisation de mise sur le marché en France ou dans un autre Etat membre, lorsque le médicament expérimental :

a) présente des différences en termes de qualité pharmaceutique avec la spécialité disposant d'une autorisation de mise sur le marché en France, lorsque ces différences n'ont pas d'impact sur la sécurité virale du produit,

b) bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché délivrée par l'autorité compétente d'un autre Etat membre de la Communauté européenne,

c) a déjà fait l'objet d'une évaluation de sécurité virale lors d'une précédente recherche biomédicale autorisée par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé,

d) bénéficie d'une autorisation temporaire d'utilisation telle que prévue au a) de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique.

Toutefois, si des modifications interviennent au cours du procédé de fabrication du médicament expérimental par rapport à ce qui est décrit dans les données de sécurité virale préalablement soumises, le promoteur fournit des données actualisées de sécurité virale, conformément à l'article 5 du présent arrêté, comportant notamment un tableau récapitulatif des modifications accompagné de la documentation adéquate correspondante.

Article 7 :

Le promoteur joint au dossier de demande d'autorisation de recherche biomédicale, les éléments suivants :

1° En cas de constitution d'une collection d'échantillons biologiques humains dans le cadre de la recherche biomédicale : une déclaration de l'organisme assurant la constitution de la collection précisant le titre de la recherche biomédicale concernée ainsi que son numéro EudraCT, l'identité de la personne responsable de la collection au sein de cet organisme, le nombre de collections, la nature des échantillons biologiques, le nom et l'adresse de chacun des lieux de conservation de la collection, le ou les objectifs de constitution de la collection, et son devenir envisagé à la fin de la recherche biomédicale ;

2° Aux fins d'inscription dans le répertoire mentionné à l'article L. 1121-15 du code de la santé publique, le promoteur transmet les informations suivantes :

- a) *Le titre abrégé et facilement compréhensible de la recherche ;*
- b) *L'identité et les coordonnées de la personne en France désignée par le promoteur pour toute question sur la recherche ;*
- c) *Une attestation précisant que l'investigateur ou le cas échéant l'investigateur coordonnateur ne s'est pas opposé à la diffusion de son identité et de ses coordonnées sur le répertoire ;*
- d) *Une brève description facilement compréhensible de la recherche comportant notamment le titre, l'objectif de la recherche, la pathologie ou la condition médicale étudiée, une description des médicaments expérimentaux ;*
- e) *La condition médicale étudiée ou la pathologie étudiée.*

Toutefois, le promoteur peut faire part de son refus motivé à l'inscription de tout ou partie de ces informations dans ce répertoire.

3° Si le promoteur souhaite importer un médicament nécessaire à la réalisation de la recherche une fois celle-ci autorisée par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé : une demande d'attestation en vue de l'importation de médicaments, disponible en version électronique sur le site Internet de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé ou en version papier sur demande auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

Article 8 :

Lorsque la recherche porte sur des spécialités pharmaceutiques ou tout autre médicament fabriqué industriellement de thérapie cellulaire, de thérapie génique ou de thérapie cellulaire xénogénique, sur des préparations de thérapie génique mentionnées au 12° de l'article L. 5121-1 du code de la santé publique, sur des préparations de thérapie cellulaire xénogénique mentionnées au 13° de l'article L. 5121-1 du même code, le promoteur indique dans la section relative aux installations et équipements de la partie concernant la qualité pharmaceutique, chimique et biologique du dossier du médicament expérimental :

- la dénomination et l'adresse des lieux de prélèvement, de préparation, de contrôle et d'administration de la préparation et l'identité de la personne responsable de ces activités,
- les coordonnées des sous-traitants et la liste des opérations de la recherche qui leur sont confiées,
- le logigramme des différents lieux impliqués dans la recherche et l'identité de leurs responsables,
- le plan des lieux de préparation qui précise les lieux d'exercice des activités, les flux de personnes des matières premières et des produits finis.

Lorsque la recherche porte sur un médicament expérimental contenant des organismes génétiquement modifiés, le dossier du médicament expérimental comporte une partie supplémentaire relative à l'évaluation des risques pour la santé publique et l'environnement conformément aux dispositions de l'arrêté du 18 octobre 2000 susvisé.

Article 9 :

En cas de recherche biomédicale menée sur des personnes mineures, le promoteur tient compte des recommandations spécifiques de l'Agence européenne des médicaments.

Article 10 :

Le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé peut notifier au promoteur sa décision avant l'expiration du délai de soixante jours mentionné à l'article R. 1123-32 du code de la santé publique, ou de quatre-vingt-dix jours mentionné à l'article R. 1125-3 du même code.

Article 11 :

Dès que le promoteur dispose de l'avis favorable du Comité de protection des personnes et de l'autorisation de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, il transmet à l'un et à l'autre la version définitive du protocole et de la brochure pour l'investigateur lorsque des modifications ont été apportées à ces documents à la demande de l'un ou de l'autre.

Article 12 :

Le présent arrêté entre en vigueur dans les conditions prévues aux articles 15 et 17 du décret 2006-477 du 26 avril 2006.

Article 13 :

Le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé est chargé de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

ANNEXE 1 Format et présentation du dossier du médicament expérimental
--

Le contenu du dossier du médicament expérimental tient compte notamment de la nature du médicament expérimental, de l'état d'avancement de son développement, de la population traitée, de la nature et de la gravité de la pathologie étudiée, de la nature et de la durée d'exposition au médicament expérimental dans l'essai concerné.

Lorsque des informations du dossier du médicament expérimental ne sont pas transmises à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé comme requis, des justifications sont alors apportées au niveau de chaque section concernée du dossier.

L'information contenue dans le dossier du médicament expérimental est présentée sous forme de résumés selon le plan suivant :

Table des matières

Glossaire

Première partie : Données relatives à la qualité pharmaceutique, chimique et biologique

3.2.S Substance active

3.2.S.1 Informations générales

3.2.S.1.1 Nomenclature

3.2.S.1.2 Structure

3.2.S.1.3 Propriétés générales

3.2.S.2 Fabrication

3.2.S.2.1 Fabricant(s)

3.2.S.2.2 Description du procédé de fabrication et des contrôles en cours

3.2.S.2.3 Contrôles des matières

3.2.S.2.4 Contrôle des étapes critiques et des produits intermédiaires

3.2.S.2.5 Validation et/ou évaluation de procédé

3.2.S.2.6 Développement du procédé de fabrication

3.2.S.3 Caractérisation

3.2.S.3.1 Elucidation de la structure et d'autres caractéristiques

3.2.S.3.2 Impuretés

3.2.S.4 Contrôle de la substance active

3.2.S.4.1 Spécifications

3.2.S.4.2 Procédures analytiques

3.2.S.4.3 Validation de procédures analytiques

3.2.S.4.4 Analyses de lot(s)

3.2.S.4.5 Justification des spécifications

3.2.S.5 Etalons et substances/préparations de référence

3.2.S.6 Système de fermeture du conditionnement

3.2.S.7 Stabilité

3.2.P Produit fini

3.2.P.1 Description et composition du produit fini

3.2.P.2 Développement pharmaceutique

3.2.P.2.1 Constituants du produit fini

3.2.P.2.1.1 Substance active

3.2.P.2.1.2 Excipients

3.2.P.2.2 Formulation

3.2.P.2.2.1 Développement de la formulation

3.2.P.2.2.2 Surdosages

3.2.P.2.2.3 Propriétés physico-chimiques et biologiques

3.2.P.2.3 Description du développement du procédé de fabrication

3.2.P.2.4 Systèmes de fermeture du conditionnement

3.2.P.2.5 Attributs de la qualité microbiologique

3.2.P.2.6 Compatibilité

3.2.P.3 Fabrication

3.2.P.3.1 Fabricant(s)

3.2.P.3.2 Composition

- 3.2.P.3.3 Description du procédé de fabrication et des contrôles des opérations
- 3.2.P.3.4 Contrôles des étapes critiques et des intermédiaires
- 3.2.P.3.5 Validation et/ou évaluation de procédé
- 3.2.P.4 Contrôle des excipients
 - 3.2.P.4.1 Spécifications
 - 3.2.P.4.2 Procédures analytiques
 - 3.2.P.4.3 Validation des procédures analytiques
 - 3.2.P.4.4 Justification des spécifications
 - 3.2.P.4.5 Excipients d'origine animale ou humaine
 - 3.2.P.4.6 Excipients nouveaux
- 3.2.P.5 Contrôle du produit fini
 - 3.2.P.5.1 Spécifications
 - 3.2.P.5.2 Procédures analytiques
 - 3.2.P.5.3 Validation des procédures analytiques
 - 3.2.P.5.4 Analyses de lots
 - 3.2.P.5.5 Caractérisation des impuretés
 - 3.2.P.5.6 Justification des spécifications
- 3.2.P.6 Etalons et substances/préparations de référence
- 3.2.P.7 Système de fermeture du conditionnement
- 3.2.P.8 Stabilité

3.2.A: Annexes

- 3.2.A.1 Installations et équipements
- 3.2.A.2 Evaluation de la sécurité virale au regard des virus non conventionnels
- 3.2.A.3 Excipients nouveaux

Deuxième partie : Données non cliniques

- 4.2.1. Pharmacologie
 - 4.2.1.1 Pharmacodynamie primaire
 - 4.2.1.2 Pharmacodynamie secondaire
 - 4.2.1.3 Pharmacologie de sécurité
 - 4.2.1.4 Interactions pharmacodynamiques
- 4.2.2 Pharmacocinétique
 - 4.2.2.1 Méthodes analytiques et rapports de validation
 - 4.2.2.2 Absorption
 - 4.2.2.3 Distribution
 - 4.2.2.4 Métabolisme
 - 4.2.2.5 Excrétion
 - 4.2.2.6 Interactions pharmacocinétiques
 - 4.2.2.7 Autres études pharmacocinétiques
- 4.2.3 Toxicité
 - 4.2.3.1 Toxicité par administration unique
 - 4.2.3.2 Toxicité par administration répétée, y compris évaluations toxicocinétiques d'appui
 - 4.2.3.3 Génotoxicité
 - 4.2.3.4 Carcinogénicité, y compris des évaluations toxicocinétiques d'appui
 - 4.2.3.5 Toxicité de la reproduction et du développement, y compris des évaluations toxicocinétiques d'appui
 - 4.2.3.6 Tolérance locale
 - 4.2.3.7 Autres études de toxicité si disponibles
- 4.2.4 Analyse critique des données non cliniques disponibles

Troisième partie : 5.3 Données cliniques

- 5.3.1 Rapport d'études biopharmaceutiques
 - 5.3.1.1 Rapport d'études de biodisponibilité
 - 5.3.1.2 Rapports d'études de biodisponibilité comparative et de bioéquivalence
 - 5.3.1.3 Rapports d'études de corrélation in vitro-in vivo
 - 5.3.1.4 Rapports de méthodes bioanalytiques et analytiques
- 5.3.2 Rapports d'études pharmacocinétiques pertinentes utilisant des biomatériaux humains
 - 5.3.2.1 Rapports d'études sur la fixation aux protéines plasmatiques
 - 5.3.2.2 Rapports d'études de métabolisme hépatique et d'interactions

- 5.3.2.3 Rapports d'études utilisant d'autres biomatériaux humains
- 5.3.3 Rapports d'études pharmacocinétiques
 - 5.3.3.1 Rapports d'études pharmacocinétiques et de tolérance initiale chez des sujets sains
 - 5.3.3.2 Rapports d'études pharmacocinétiques et de tolérance chez des patients
 - 5.3.3.3 Rapports d'études pharmacocinétiques de facteurs intrinsèques
 - 5.3.3.4 Rapports d'études pharmacocinétiques de facteurs extrinsèques
 - 5.3.3.5 Rapports d'études pharmacocinétiques de population
- 5.3.4 Rapports d'études de pharmacodynamie
 - 5.3.4.1 Rapports d'études de pharmacodynamie et de pharmacocinétique/pharmacodynamie chez des sujets sains
 - 5.3.4.2 Rapports d'études de pharmacodynamie et de pharmacocinétique/pharmacodynamie chez des patients
- 5.3.5 Rapports d'études d'efficacité et de sécurité
 - 5.3.5.1 Rapports d'études cliniques comparatives pertinentes pour l'indication revendiquée
 - 5.3.5.2 Rapports d'études cliniques non comparatives
 - 5.3.5.3 Rapports d'analyses de données issues de plus d'une étude, y compris des analyses intégrées formelles, des méta-analyses et des analyses relais
 - 5.3.5.4 Autres rapports d'études
- 5.3.6 Rapports sur l'expérience après mise sur le marché
- 5.4.1 Références dans la littérature scientifique

Analyse critique, au regard de l'évaluation des bénéfices et des risques de la recherche, des données non cliniques et, le cas échéant, cliniques relatives au médicament expérimental

ANNEXE 2
Données relatives à la sécurité virale au regard des virus conventionnels et des agents transmissibles non conventionnels (ATNC ou prions) responsables d'encéphalopathies spongiformes

Les données de sécurité virale doivent être soumises en annexe de la première partie du dossier du médicament expérimental relative à la qualité pharmaceutique, chimique et biologique et comportent les éléments présentés ci-après dans l'ordre suivant :

1. Matières premières d'origine biologique, y compris les adjuvants biologiques utilisés au cours de la production

1.1 Identification des matières premières

- 1.1.1 Matières premières d'origine humaine : origine des dons, éléments de sélection des donneurs, méthodes de prélèvements, volume des pools
- 1.1.2 Matières premières d'origine animale : espèce, nature du tissu ou organe utilisé, pays d'origine des animaux, conditions d'élevage et état sanitaire des animaux, contrôles vétérinaires, méthodes de prélèvement, volume des pools
- 1.1.3 Cultures cellulaires : nature des cellules (primaires, diploïdes, lignées continues), historique et référence des cellules
- 1.1.4 Vaccins
- 1.1.5 Pour les adjuvants biologiques utilisés en production, il convient également de préciser l'étape de la fabrication au cours de laquelle le produit est utilisé, ainsi que le nom du fournisseur, et si une étape d'inactivation/élimination virale est mise en œuvre telle qu'une irradiation

1.2 Contrôles virologiques effectués sur les matières premières

- 1.2.1 Matières premières d'origine humaine ou animale : contrôles virologiques réalisés sur les prélèvements et/ou les pools
- 1.2.2 Cultures cellulaires : tests utilisés pour la détection de virus endogènes et adventices pour la qualification virologique des banques
- 1.2.3 Virus : souche virale, tests et qualification du stock viral

1.3 Autres données, en tant que de besoin

- 1.3.1 Pour chaque matière première d'origine biologique, le certificat du fournisseur attestant de l'origine du matériel concerné, des éventuels contrôles virologiques spécifiques, et le cas échéant des étapes d'élimination ou d'inactivation virale mises en œuvre
- 1.3.2 Pour les produits issus de ruminants, le certificat de conformité à la pharmacopée européenne concernant l'encéphalopathie spongiforme subaiguë transmissible s'il a été octroyé par la Direction européenne pour la qualité des médicaments, ou à défaut de celui-ci, les données relatives à la sécurité virale au regard des agents transmissibles non conventionnels, en complément des données concernant la sécurité virale au regard du risque de transmission des virus conventionnels

2. Procédé de production

- 2.1 Description détaillée du procédé de production, indiquant les conditions opératoires des étapes du procédé dédiées à éliminer ou inactiver les virus
- 2.2 Etudes de validation virale du procédé de production
 - 2.2.1 Résultats des études de validation relatives à l'élimination ou l'inactivation virale : réduction d'échelle, protocoles et rapports des études de validation virale du procédé de production
 - 2.2.2 Description du nettoyage et de la décontamination du matériel de production

3. Contrôles virologiques réalisés pendant le procédé de production, auxquels sont joints les rapports complets de chaque contrôle réalisé