

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DES SOLIDARITÉS

Arrêté du 16 août 2006 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 dispositif médical ou sur un dispositif médical de diagnostic *in vitro*

NOR : SANP0623370A

Le ministre de la santé et des solidarités,

Vu le code de la santé publique, et notamment les articles L. 1121-4, L. 1123-8, L. 1123-12, L. 1123-14 (3°), L. 1125-1, L. 1125-3, L. 1125-4, R. 1123-29, R. 1123-30, R. 1123-31, R. 1125-7 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 :

Art. 1^{er}. – Préalablement au dépôt du dossier d'une demande d'autorisation de recherche biomédicale portant sur un dispositif médical ou dispositif médical de diagnostic *in vitro*, le promoteur obtient un numéro d'enregistrement de la recherche sur le site internet de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Ce numéro identifie chaque recherche biomédicale réalisée en France.

Art. 2. – Préalablement au dépôt du dossier de demande d'autorisation de recherche biomédicale portant sur un dispositif médical ou dispositif médical de diagnostic *in vitro* et après obtention du numéro d'enregistrement, 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.

Art. 3. – Le dossier de demande d'autorisation d'une recherche biomédicale portant sur un dispositif médical ou sur un dispositif médical de diagnostic *in vitro*, tels que définis aux articles L. 5211-1 et L. 5221-1 du code de la santé publique, 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 ;

2° Le formulaire 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 ;

3° 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 leurs décisions finales, si elles sont disponibles ;

4° Si le demandeur n'est pas le promoteur, l'autorisation écrite lui permettant d'agir pour le compte du promoteur ;

5° 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 dispositif médical ou du dispositif médical de diagnostic *in vitro* ;

6° En cas de soumission de données relatives à un dispositif médical ou un dispositif médical de diagnostic *in vitro* sur lequel porte la recherche, 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 ;

7° 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 la notice d'instruction pour tout dispositif pourvu du marquage CE, ou la notice d'utilisation pour tout dispositif médical de diagnostic *in vitro* pourvu du marquage CE, accompagnée, s'il est utilisé dans une destination autre que celle figurant sur cette notice, de la synthèse des données justifiant l'utilisation et la sécurité d'emploi du dispositif médical ou du dispositif médical de diagnostic *in vitro* dans le cadre de la recherche ;

4° Si la brochure pour l'investigateur appartient à un tiers, l'autorisation du tiers délivrée au promoteur pour l'utiliser ;

5° La copie de l'attestation d'assurance mentionnée à l'article L. 1121-10 du code de la santé publique ;

6° Le cas échéant, l'avis d'un comité scientifique consulté par le promoteur ;

7° Le document de référence permettant de déterminer le caractère attendu ou inattendu d'une suspicion d'effet indésirable grave.

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

1° Pour chaque dispositif médical ou dispositif médical de diagnostic *in vitro* sur lequel porte la recherche, le promoteur transmet un dossier technique, comprenant les informations suivantes :

a) La déclaration que le dispositif concerné est conforme aux exigences essentielles à la seule exception des aspects qui doivent faire l'objet de l'investigation, pour lesquels le fabricant doit certifier que toutes les précautions ont été prises pour protéger la santé et la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche. La déclaration est documentée par les résultats de l'analyse des risques et la liste des référentiels appliqués.

Toutefois, lorsque le promoteur est un promoteur mentionné à l'article L. 1123-14 (12°) du code de la santé publique, il fournit les données permettant d'établir que ces risques éventuels ne sont pas hors de proportion avec le bénéfice escompté pour les personnes qui se prêtent à la recherche, et les résultats de l'analyse des risques ou, à défaut, les résultats de l'évaluation des risques éventuels générés par l'utilisation envisagée dans la recherche ;

b) Les résumés des données non cliniques pour les dispositifs médicaux et des données de performance pour les dispositifs de diagnostic *in vitro* ;

c) Le cas échéant, les données relatives à la sécurité virale conformément à l'annexe du présent arrêté ;

d) Le cas échéant, les données relatives à l'évaluation des risques pour la santé publique et l'environnement conformément aux dispositions de l'arrêté du 18 octobre 2000 susvisé lorsque la recherche porte sur un dispositif ou un dispositif médical de diagnostic *in vitro* contenant des organismes génétiquement modifiés ;

e) Le cas échéant, les données relatives aux radioéléments ;

f) Les résumés de toutes les données disponibles des recherches biomédicales préalablement menées avec le même dispositif médical ou dispositif médical de diagnostic *in vitro* ou avec un dispositif équivalent. Dans ce dernier cas, les éléments justifiant l'équivalence avec le dispositif faisant l'objet de la recherche sont apportés ;

g) 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 dispositif médical ou dispositif médical de diagnostic *in vitro* faisant l'objet de la recherche.

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 dispositif médical ou du dispositif médical de diagnostic *in vitro* sur lequel porte la recherche.

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 technique, sauf exception dûment justifiée.

2° Si la recherche biomédicale implique l'utilisation d'un dispositif médical qui incorpore comme partie intégrante une substance qui, si elle est utilisée séparément, est susceptible d'être considérée comme un médicament, le dossier technique est complété par les informations suivantes relatives à cette substance :

a) La justification scientifique de l'ajout de la substance active au dispositif médical tant au plan qualitatif que quantitatif ;

b) Des données non cliniques et, le cas échéant, des données cliniques portant notamment sur la cinétique locale et les effets locaux de la substance incorporée dans le dispositif médical ;

c) Si la substance active incorporée dans le dispositif médical sur lequel porte la recherche est celle contenue dans un médicament disposant d'une autorisation de mise sur le marché en France ou dans un Etat membre de la Communauté européenne : le résumé des caractéristiques du produit en vigueur à la date de soumission de la demande d'autorisation de recherche. Dans ce cas, les données relatives à la qualité

pharmaceutique du médicament sont constituées par l'attestation délivrée par le fabricant de la substance active incorporée dans le dispositif médical spécifiant que celle-ci est en tout point identique à celle utilisée pour la préparation du médicament disposant d'une autorisation de mise sur le marché. Le promoteur fournit au titre des données non cliniques et cliniques celles appuyant la démonstration de l'absence d'altération du rapport efficacité/sécurité par rapport à l'administration habituelle du médicament, notamment celles se rapportant à la cinétique locale et aux effets locaux de la substance active ;

d) Si la substance active incorporée dans le dispositif médical sur lequel porte la recherche n'est pas contenue dans un médicament disposant d'une autorisation de mise sur le marché en France ou dans un Etat membre de la Communauté européenne : une synthèse des données relatives à la qualité pharmaceutique, chimique ou biologique de la substance active conformément aux exigences de la Pharmacopée européenne pour les substances à usage pharmaceutique et, le cas échéant, pour les produits de fermentation.

3° Si la recherche portant sur un dispositif médical ou un dispositif médical de diagnostic *in vitro* prévoit d'utiliser ou d'étudier d'autres produits que ceux mentionnés respectivement au 1° et au 2° 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.

Art. 4. – Par dérogation au III de l'article 3 du présent arrêté, le promoteur transmet, pour chaque dispositif médical ou dispositif médical de diagnostic *in vitro* sur lequel porte la recherche, un dossier technique simplifié dans les cas suivants :

1° Lorsque le dispositif médical ou le dispositif médical de diagnostic *in vitro* sur lequel porte la recherche biomédicale bénéficie du marquage CE et est utilisé dans la recherche envisagée dans la même destination que celle figurant dans la notice, le promoteur transmet au titre du dossier technique :

- le certificat de marquage CE ;
- la déclaration CE de conformité.

2° Lorsque le dispositif médical sur lequel porte la recherche biomédicale est un dispositif médical de classe I ou de classe IIa, à l'exclusion des dispositifs médicaux invasifs à long terme, le promoteur transmet au titre du dossier technique :

- lorsque ce dispositif médical n'est pas pourvu du marquage CE : la déclaration de conformité aux exigences essentielles documentée par les résultats de l'analyse des risques et la liste des référentiels appliqués ;
- lorsque ce dispositif médical est pourvu du marquage CE mais est utilisé dans une destination autre que celle figurant dans la notice d'instruction : le certificat de marquage CE et la déclaration CE de conformité, l'analyse des risques éventuels générés par l'utilisation envisagée.

Toutefois, si le promoteur est un promoteur mentionné à l'article L. 1123-14 (12°) du code de la santé publique, il transmet au titre du dossier technique :

- les données permettant d'établir que les risques éventuels générés par l'utilisation envisagée ne sont pas hors de proportion avec le bénéfice escompté pour les personnes se prêtant à la recherche ;
- et les résultats de l'analyse des risques ou, à défaut, l'évaluation des risques éventuels générés par l'utilisation envisagée.

3° Lorsque le promoteur a déjà soumis le dossier du dispositif médical ou dispositif médical de diagnostic *in vitro* sur lequel porte la recherche lors d'une précédente demande d'autorisation de recherche biomédicale portant sur le même dispositif médical ou le dispositif médical de diagnostic *in vitro* à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, il se réfère alors aux données du dossier technique précédemment soumises et transmet :

- le cas échéant, toutes nouvelles données non cliniques et cliniques disponibles depuis cette précédente demande ;
- si le dispositif médical ou dispositif médical de diagnostic *in vitro* est utilisé dans une autre destination que celle de la précédente recherche : toutes nouvelles données permettant d'apprécier la sécurité dans ces nouvelles conditions.

4° Lorsque le dossier technique du dispositif médical ou dispositif médical de diagnostic *in vitro* sur lequel porte la recherche 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 technique 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 dispositif médical ou dispositif médical de diagnostic *in vitro* sur lequel porte la recherche est utilisé dans une autre destination que celle présentée lors de la précédente demande, toutes les données disponibles permettant d'apprécier la sécurité de ce dispositif utilisé dans cette nouvelle destination.

Art. 5. – Le promoteur joint au dossier de demande d'autorisation 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 d'enregistrement, 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, rédigée en français, comportant notamment le titre, l'objectif de la recherche, la pathologie ou la condition médicale étudiée, une description des dispositifs médicaux ou des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* sur lesquels porte la recherche.

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 la recherche portant sur un dispositif médical ou un dispositif médical de diagnostic *in vitro* prévoit d'utiliser ou d'étudier un médicament et que le promoteur souhaite importer ce médicament une fois la recherche 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.

Art. 6. – Le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé notifie au promoteur sa décision, dans un délai maximal de trente jours à compter de la réception du dossier complet de demande d'autorisation de recherche biomédicale portant sur :

- 1° Un dispositif médical de classe I ou IIa, à l'exclusion des dispositifs de classe IIa invasifs à long terme ;
- 2° Un dispositif médical ou un dispositif médical de diagnostic *in vitro* ayant déjà fait l'objet d'une recherche biomédicale autorisée.

En cas de demande d'informations complémentaires ou d'objections motivées, le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé fixe au promoteur un délai, qui ne peut excéder dix jours, pour lui adresser les informations complémentaires demandées ou son projet modifié. Le promoteur qui ne produit pas les informations demandées dans les délais impartis est réputé avoir renoncé à sa demande.

Art. 7. – 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.

Art. 8. – Le présent arrêté entre en vigueur dans les conditions prévues aux articles 15 et 17 du décret n° 2006-477 du 26 avril 2006.

Art. 9. – 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.

Fait à Paris, le 16 août 2006.

Pour le ministre et par délégation :
La sous-directrice
des politiques de santé et stratégies,
H. KHODOSS

A N N E X E

DONNÉES RELATIVES À LA SÉCURITÉ VIRALE DU DISPOSITIF MÉDICAL SUR LEQUEL PORTE LA RECHERCHE

Le dossier de sécurité virale relatif aux risques liés à la transmission de virus conventionnels ou d'agents transmissibles non conventionnels (ATNC ou prions) responsables d'encéphalopathies spongiformes

transmissibles concerne des dispositifs médicaux non marqués CE, invasifs, dispositifs médicaux destinés à entrer en contact avec une peau lésée ou destinés à entrer en contact avec des produits susceptibles d'être administrés à l'homme. Il s'agit soit :

- de dispositifs incorporant directement un tissu ou un dérivé d'origine animale ;
- de dispositifs n'incorporant pas de tissu ou de dérivé d'origine animale mais dont le procédé de fabrication implique l'utilisation d'un tel tissu ou dérivé.

Dans le dossier de sécurité virale complétant le dossier technique relatif au dispositif médical, un produit d'origine animale est entendu comme les tissus d'origine animale et leurs dérivés rendus non viables. Un dérivé étant un matériau ou une substance obtenu à partir d'un tissu animal par un procédé de fabrication.

Le promoteur doit lister les produits d'origine animale entrant dans la composition du dispositif médical fini ou utilisés au cours de sa fabrication, en indiquant les données suivantes :

- le nom et la référence de chaque produit d'origine animale ;
- le nom et adresse du fabricant et du fournisseur de chaque produit d'origine animale ;
- l'indication selon laquelle :
 - le produit d'origine animale fait partie des constituants du dispositif médical ;
 - le produit d'origine animale est utilisé au cours de la fabrication du dispositif médical, il sera précisé les étapes de fabrication au cours desquelles ce produit intervient.

Le promoteur fournit un dossier de sécurité virale relatif aux virus conventionnels et aux agents transmissibles non conventionnels responsables d'encéphalopathies spongiformes regroupant les informations relatives à chaque produit d'origine animale.

Les éléments à fournir s'inspirent des approches de contrôle de la contamination éventuelle des tissus animaux et de leurs dérivés spécifiées dans la série de normes harmonisée NF/EN 12442-1, 2, 3 :

- le contrôle de la contamination éventuelle d'un dispositif médical est essentiellement assuré par :
 - la qualité de la (des) matière(s) première(s) de départ du produit d'origine animale, l'ensemble de cet aspect doit être traité selon les procédures prévues par la norme harmonisée NF/EN 12442-2 ou toutes procédures équivalentes ;
 - la capacité d'inactivation/élimination virale du procédé de fabrication du produit d'origine animale, c'est-à-dire toutes les étapes qui, au cours de la production, contribuent à l'élimination et/ou l'inactivation des agents infectieux ; l'ensemble de cet aspect doit être traité selon les procédures prévues par la norme harmonisée EN 12442-3 ou toutes procédures équivalentes ;
 - les contrôles effectués sur le produit d'origine animale final ou en cours de fabrication.

Toutefois, lorsque le produit d'origine animale est déjà utilisé dans la fabrication d'un médicament possédant une autorisation de mise sur le marché, ou de tout autre produit à finalité sanitaire mentionné à l'article L. 5311-1 du code de la santé publique ayant déjà reçu un avis favorable de sécurité virale de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, le dossier de sécurité virale comprend les éléments suivants :

- la copie des documents justificatifs ;
- un engagement certifiant que l'origine des matières premières, les contrôles virologiques et le procédé de production du produit utilisé sont identiques à ceux du produit de santé cité en référence ;
- les conclusions du réexamen de l'analyse de risque en prenant en considération l'évolution des connaissances scientifiques et épidémiologiques concernant les agents transmissibles conventionnels et non conventionnels depuis l'émission de l'avis favorable de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

Dans les autres cas, le dossier de sécurité virale contient les informations suivantes dans l'ordre suivant :

1. Concernant les informations relatives à la qualité de chaque produit d'origine animale utilisé au cours de la fabrication du dispositif médical faisant l'objet de la recherche et listé comme demandé ci-dessus, doivent être précisés :

1.1. Une description de la matière première, comprenant :

1.1.1. Pour les produits d'origine animale issus d'espèces bovines, ovines ou caprines : le certificat de conformité à la monographie de la pharmacopée prévue par l'arrêté pris en application de l'article R. 5112-2 du code de la santé publique concernant l'encéphalopathie spongiforme subaiguë transmissible octroyé par la direction européenne pour la qualité des médicaments ou, à défaut, les éléments pertinents au regard du risque de transmission des agents transmissibles non conventionnels précisés ci-dessous. Lorsque le certificat de conformité précédemment cité est fourni, seuls les éléments vis-à-vis du risque lié aux virus conventionnels sont versés en sus dans le dossier de sécurité virale ;

1.1.2. Des données relatives aux tissus ;

1.1.2.1. Des données relatives aux animaux, précisant :

- leur espèce ;
- leur âge ;
- leur pays d'origine, et plus précisément :
 - leur lieu de naissance et d'élevage ;
 - la description du système de surveillance des encéphalopathies subaiguës spongiformes transmissibles existant dans leur pays d'origine indiquant la date de notification obligatoire et le test de dépistage ;

- le cas échéant, l'importation de bovins originaires de pays présentant une incidence élevée d'encéphalopathies subaiguës spongiformes transmissibles ;
 - leurs conditions d'élevage ;
 - l'état sanitaire des animaux concernés comprenant :
 - l'indication selon laquelle les troupeaux sont ou non indemnes d'encéphalopathies subaiguës spongiformes transmissibles ;
 - les certificats vétérinaires d'inspection vétérinaire *ante* et *post mortem* établissant que les animaux sont indemnes d'encéphalopathies subaiguës spongiformes transmissibles et sont aptes à la consommation humaine ;
 - leur alimentation et, plus précisément : la date d'interdiction complète des protéines animales, le risque de contamination croisée de l'alimentation ;
 - la description des méthodes de recherche de virus et les agents transmissibles non conventionnels responsables des encéphalopathies spongiformes transmissibles chez les animaux concernés et, en particulier :
 - une description des méthodes de contrôle ;
 - une présentation des résultats de recherche de virus et les agents transmissibles non conventionnels responsables des encéphalopathies spongiformes transmissibles détectés et non détectés ;
 - le lieu d'abattage et une attestation selon laquelle il s'agit d'établissements agréés ;
- 1.1.2.2. Une description de la nature du tissu animal utilisé dans la fabrication du dispositif médical faisant l'objet de la recherche ;
- 1.1.2.3. Une description du mode de collecte et de conservation des tissus d'origine animale utilisés au cours de la fabrication du dispositif médical, et en particulier :
 - une description de l'exclusion de matériels à risques spécifiés ;
 - une description des procédures pour parer au risque de contamination croisée des tissus ;
- 1.1.2.4. Une présentation de la taille des pools d'organes et de tissus précisant le nombre d'animaux, le poids de tissus et la quantité de produit d'origine animale utilisé ;
- 1.1.2.5. Une description de la méthode de contrôle de recherche d'agents infectieux sur des pools d'organes, et de tissus ainsi que sur chaque organe, et sur chaque tissu ainsi qu'une présentation des résultats obtenus ;
- 1.1.2.6. Une description du système permettant de retracer, à travers toutes les étapes de la production, de la transformation et de la distribution, le cheminement du tissu d'origine animale utilisé au cours de la fabrication du dispositif médical ;
- 1.1.2.7. Une description du système d'audit ;
- 1.1.3. Des données relatives aux substances produites par culture cellulaire :
- 1.1.3.1. Une description du milieu de culture cellulaire, et en particulier :
 - sa composition ;
 - l'identification de chaque réactif d'origine biologique utilisé ;
 - la documentation relative à la sécurité virale de chaque réactif biologique telle que la qualité des matières premières, les principales étapes du procédé de préparation et, le cas échéant, les contrôles virologiques en cours de préparation ;
- 1.1.3.2. Une description des cellules productrices et, en particulier :
 - une description de l'origine et de la nature des cellules de départ ;
 - une description de l'historique et de l'élaboration de la lignée cellulaire : le nom du ou des laboratoires impliqués et, le cas échéant, les conditions d'immortalisation de la lignée ;
 - une description de l'établissement de la banque mère, de la banque de travail et de la banque tardive ;
- 1.1.3.3. Une description des contrôles virologiques des banques cellulaires et, en particulier :
 - une description des contrôles de la banque mère ;
 - une description des contrôles de la banque de travail ;
 - une description des contrôles de la banque tardive ;
- 1.2. Concernant les informations relatives à la capacité du procédé de préparation du produit d'origine animale à inactiver ou à éliminer les agents infectieux précités :
- 1.2.1. Une description du procédé de préparation du produit d'origine animale, et en particulier :
- 1.2.1.1. Un schéma détaillé du procédé de fabrication, en numérotant chaque étape ;
- 1.2.1.2. Une description précise de chaque étape indiquant les paramètres critiques, comme notamment la durée des étapes de la préparation, le pH, la température et la molarité des réactifs utilisés et un ordre de grandeur des masses mises en jeu ;
- 1.2.1.3. Le numéro des étapes de préparation considérées comme significatives en matière d'élimination, d'inactivation de virus et les agents transmissibles non conventionnels responsables des encéphalopathies spongiformes transmissibles ;

1.2.1.4. Le rendement du procédé et son équivalent en dose de matière animale injectée chez l'homme ;

1.2.2. Une présentation de l'efficacité du processus d'élimination, d'inactivation de chacune des étapes du procédé de préparation comprenant :

1.2.2.1. Lorsque les étapes qui ont fait l'objet d'étude de validation virale : les rapports d'étude de validation de la capacité du procédé de fabrication à inactiver ou à éliminer les agents infectieux ;

1.2.2.2. Lorsque les étapes n'ont pas fait l'objet d'études de validation virale : les précisions suivantes :

- si elles agissent par élimination et/ou par inactivation ;
- le mécanisme physique et/ou chimique d'élimination et/ou d'inactivation ;
- le type de virus et les agents transmissibles non conventionnels responsables des encéphalopathies spongiformes transmissibles susceptibles d'être éliminés et/ou inactivés ;
- les données issues de la littérature scientifique de référence relative aux étapes du procédé de préparation qui n'ont pas fait l'objet d'étude de validation virale ;
- les motifs justifiant qu'aucune étape du procédé de préparation n'a fait l'objet d'études de validation virales et, en particulier, la démonstration selon laquelle les données issues de la littérature scientifique relative au produit biologique considéré sont transposables au procédé de préparation de ce produit biologique ;

1.2.3. Une description des contrôles virologiques effectués sur le ou les produits intermédiaires et le produit fini, comprenant :

1.2.3.1. Une description de la méthode de contrôle ;

1.2.3.2. Les résultats des contrôles virologiques effectués sur le ou les produits intermédiaires et le produit fini.

2. Concernant la fabrication du dispositif médical, les éléments suivants sont apportés :

2.1. La description du procédé de fabrication du dispositif médical précisant et détaillant les étapes estimées par le promoteur comme efficaces en matière d'élimination, d'inactivation de virus et les agents transmissibles non conventionnels responsables des encéphalopathies spongiformes transmissibles ;

2.2. Pour ces étapes, des mentions précisant :

- si elles agissent par élimination, par inactivation ;
- le mécanisme physique et/ou chimique d'élimination et/ou d'inactivation ;
- les types de virus et les agents transmissibles non conventionnels responsables des encéphalopathies spongiformes transmissibles susceptibles d'être éliminés et/ou inactivés ;
- le cas échéant, les rapports d'études complets de validation virale de ces étapes ou, à défaut, les données issues de la littérature scientifique de référence relative à la validation virale des étapes du procédé de fabrication du dispositif médical estimées efficaces par le promoteur comme efficaces en matière d'élimination, d'inactivation de virus et les agents transmissibles non conventionnels responsables des encéphalopathies spongiformes transmissibles.

3. Le rapport d'expert concernant la sécurité du dispositif médical vis-à-vis du risque de transmission des virus et des agents responsables des encéphalopathies spongiformes transmissibles des produits d'origine animale.