

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DES SOLIDARITÉS

Arrêté du 13 novembre 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 produit sanguin labile

NOR : SANP0624638A

Le ministre de la santé et des solidarités,

Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L. 1121-4, L. 1123-8, L. 1123-12, L. 1123-14 (3°), L. 1125-1, L. 1125-4 et R. 1123-29 à R. 1123-31, R. 1125-7, R. 1125-8, R. 1125-10, R. 1125-11 ;

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 produit sanguin labile, 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 produit sanguin labile 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 produit sanguin labile 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) La dénomination du produit sanguin labile sur lequel porte la recherche et du (des) dispositif(s) médical (médicaux) permettant de l'obtenir ;

b) Le cas échéant, la mention de l'inscription de ce produit sur la liste mentionnée au 1° de l'article L. 1221-8 du code de la santé publique ou la mention que ce produit a été évalué par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé et a fait l'objet d'un avis favorable ;

c) Les coordonnées du promoteur ;

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 les copies de leurs décisions, 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° La 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 produit sanguin labile ;

6° La copie de tout avis scientifique rendu au promoteur sur le produit sanguin labile sur lequel porte la recherche ou sur la recherche, par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé ou par toute autorité compétente d'un Etat membre de la Communauté européenne ;

7° En cas de soumission de données relatives à un produit sanguin labile sur lequel porte la recherche appartenant à un tiers, en application du 3° du III du présent article, l'autorisation délivrée par ce dernier au promoteur pour communiquer ces données ;

8° 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 ;

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 telle que prévue à l'article R. 1121-10 du code de la santé publique ;

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

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

1° Pour chaque produit sanguin labile, sur lequel porte la recherche, le promoteur transmet un dossier technique.

Ce dossier, dont le format est décrit en annexe du présent arrêté, comporte trois parties composées d'une synthèse de toutes les informations disponibles sur le produit sanguin labile sur lequel porte la recherche relatives :

a) A la qualité du produit sur lequel porte la recherche ;

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 produit 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 produit sanguin labile sur lequel porte 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 produit sanguin labile dans la recherche biomédicale.

Le cas échéant, le promoteur précise que les études servant de base aux données cliniques présentées dans le dossier du produit sanguin labile ont été menées conformément aux principes de bonnes pratiques mentionnées à l'article L. 1121-3 du code de la santé publique.

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 sur lequel porte la recherche, sauf exception dûment justifiée ;

2° Lorsque le produit sur lequel porte la recherche est inscrit sur la liste mentionnée au 1° de l'article L. 1221-8 du code de la santé publique ou lorsqu'il a fait l'objet, en vue de l'inscription sur cette liste, d'un avis favorable de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé après évaluation, le promoteur peut se référer aux données du dossier correspondant précédemment soumises à l'évaluation de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé et transmet, le cas échéant, toute nouvelle donnée disponible depuis cette précédente demande ;

3° Lorsque le dossier technique 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 produit sanguin labile est utilisé dans des conditions différentes de celles présentées lors de la précédente demande d'autorisation de recherche, toutes les données disponibles permettant d'apprécier la sécurité de ce produit utilisé dans ces nouvelles conditions ;

4° Si la recherche portant sur le produit sanguin labile prévoit d'utiliser ou d'étudier d'autres produits, 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. – 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 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, comportant notamment le titre, l'objectif de la recherche, la pathologie étudiée ou la condition médicale étudiée, une description du/des produits sanguins labiles sur le(s)quel(s) porte la recherche.

Toutefois, le promoteur peut faire part de son refus motivé à l'inscription dans le répertoire de certaines informations ;

3° Si le promoteur souhaite importer un produit sanguin labile 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'autorisation de l'importation de produits sanguins labiles en application de l'article L. 1221-12 du code de la santé publique.

Art. 5. – 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. 6. – 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 13 novembre 2006.

Pour le ministre et par délégation :
Le directeur général de la santé,
D. EYSSARTIER

A N N E X E

FORMAT ET PRÉSENTATION DU DOSSIER TECHNIQUE

Le contenu du dossier technique tient compte notamment de la nature de ce produit, 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 à ce produit dans l'essai concerné.

Lorsque des informations du dossier technique du produit sanguin labile 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 technique sur lequel porte la recherche est présentée sous forme de résumés selon le plan suivant :

INTRODUCTION

Table des matières

Glossaire

Résumé du dossier

Cette partie comprend :

- la dénomination du produit sanguin labile et du dispositif médical qui lui est associé ;
- les principales caractéristiques du produit sanguin labile obtenu si celles-ci sont différentes, le cas échéant, de celles fixées en application de l'article L. 1221-8 du code de la santé publique. Sinon, il est fait un renvoi à ces caractéristiques ;
- les informations complémentaires concernant le produit sanguin labile (propriétés, indications cliniques, contre-indications, mises en garde et précautions d'emploi, effets indésirables, mode d'emploi et

posologie) si celles-ci sont différentes de celles des recommandations professionnelles, disponibles sur le site internet de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Sinon, il est fait un renvoi à ces recommandations ;

- une description détaillée du procédé, et le cas échéant du dispositif, utilisé pour obtenir le produit sanguin labile et des méthodes d'analyses utilisées ;
- un document de synthèse comportant :
 - une évaluation critique de la qualité du produit, et éventuellement des essais non cliniques et cliniques accompagnés des données importantes résumées dans la partie IC de la présente annexe ;
 - des rapports d'expert sur chacune des parties II, III et IV (documentation relative à la qualité, documentation non clinique, documentation clinique).

Partie I

Données relatives à la qualité du produit sanguin labile

Les données à fournir doivent démontrer la qualité chimique et biologique des produits sanguins labiles ainsi que l'efficacité des mesures de sécurité mises en œuvre vis-à-vis des agents pathogènes transmissibles par transfusion sanguine, et notamment les virus, les bactéries et les parasites.

Partie IA

Composition

1. *Réceptacle* :

- description précise de la nature chimique des matériaux utilisés ;
- étiquetage.

2. *Contenu du produit sanguin labile* :

- quantité (précise ou minimale acceptable) par unité :
 - volume du produit sanguin labile ;
 - contenu ou concentration en principe(s) actif(s) (exprimé en masse, en unité internationale, en unité d'activité biologique ou en nombre, en fonction du produit concerné) ;
- quantité (précise ou résiduelle maximale) par unité :
 - volume ou volume résiduel de la solution anticoagulante ;
 - contenu ou concentration en autres composants naturels présents dans le sang ou ses composants prélevés et qui ne sont pas totalement éliminés lors de la préparation ;
 - contenu ou concentration en autres composants ajoutés volontairement en quantité définie et constante lors de la préparation.

Partie IB

Données relatives au prélèvement de sang et de ses composants, à la préparation des produits sanguins labiles et à leur conservation

Cette partie concerne la qualité et la sécurité des conditions de prélèvement, de préparation et de conservation des produits sanguins labiles. Elle prend en compte le mode de sélection des donneurs, la description de la technique de prélèvement ainsi que les contrôles biologiques effectués sur le prélèvement dès lors qu'ils diffèrent des règles édictées dans la réglementation en vigueur concernant la transfusion sanguine en France. Elle prend en compte également un schéma complet du procédé de préparation en mentionnant à chaque niveau de la préparation les contrôles effectués ainsi que les conditions de conservation et d'étiquetage.

Partie IC

Données relatives à la qualité du produit sanguin labile

1° *Données relatives à la qualité des concentrés de globules rouges déleucocytés (CGRD)* :

Les données disponibles concernant la qualité des CGRD doivent être fournies et au minimum les données des paramètres suivants pour un minimum de 15 unités consécutives de CGRD :

- volume (ml), contenu en hémoglobine (g), hématocrite (pourcentage) et contenu en leucocytes résiduels (en 10 exposant 6) (J1) ;
- contrôle bactériologique (J7) ;
- mesure du potassium (mEq/l), dosage de l'ATP et du 2,3 DPG ou comptage du pourcentage de sphérocytes et calcul du pourcentage d'hémolyse (J1 et J42).

2° *Données relatives à la qualité des mélanges concentrés de plaquettes standard déleucocytés (MCPSD) ou des concentrés de plaquettes d'aphérèse déleucocytés (CPAD)* :

Les données disponibles concernant la qualité des MCPSD ou des CPAD doivent être fournies et au minimum les données des paramètres suivants pour un minimum de 15 unités consécutives de MCPSD ou de CPAD :

- volume (ml), contenu en plaquettes (en 10 exposant 11), contenu en leucocytes résiduels (en 10 exposant 6) et volume plaquettaire moyen (fl) (J1) ;
- contrôle bactériologique (J5) ;
- taux de LDH (UI/l), recherche des signes d'activation plaquettaire, par exemple en recherchant l'expression de la p-sélectine (ng/ml) à la surface de la membrane plaquettaire par cytométrie de flux, indice de tournoiement (J1, J3 et J5).

3° *Données relatives à la qualité des plasmas frais congelés déleucocytés (PFCD) à usage thérapeutique :*

Les données disponibles concernant la qualité des PFCD doivent être fournies et au minimum les données des paramètres suivants pour un minimum de 15 unités consécutives de PFCD :

- volume (ml), contenus avant congélation en plaquettes résiduelles (en 10 exposant 11), en leucocytes résiduels (en 10 exposant 6) et en globules rouges résiduels (en 10 exposant 6) ;
- protéines totales après décongélation (g/l) ;
- taux de facteur VIII et éventuellement de facteur V (pourcentage activité), fragments 1 + 2 de la prothrombine (nmol/l) ou complexes TAT, facteur XIIa (ng/l), fractions du complément C3a (mg/l) et C5a (microg/l) (avant congélation et après décongélation [J1, J15]).

Partie II

Données non cliniques

Cette partie concerne l'évaluation de la sécurité par des essais conduits chez l'animal et/ou *in vitro*.

Les principes généraux relatifs à la documentation non clinique sont applicables dans le cas des produits sanguins labiles qui font intervenir des traitements physiques ou chimiques dans leur préparation, traitements susceptibles d'apporter des impuretés chimiques ou d'induire une dénaturation des composants de ces produits.

1. *L'évaluation des données non cliniques est conduite en tenant compte de deux sources d'informations :*

- le dossier relatif à la qualité du produit sanguin labile qui permettra d'apprécier :
 - la nature et l'importance des impuretés chimiques présentes dans le produit fini ;
 - l'éventuelle dénaturation résultant de traitements physiques ou chimiques ;
- le dossier clinique qui permettra d'évaluer, pour un produit sanguin labile déjà utilisé, si son innocuité est suffisamment établie.

2. *L'évaluation non clinique concerne :*

- les impuretés pouvant provenir des différents stades de la préparation du produit ainsi que les composés éventuellement ajoutés en cours de fabrication ;
- le produit fini lui-même, dans la mesure où il peut contenir des impuretés ou avoir subi une dénaturation lors de sa préparation et de sa conservation.

3. *Quel que soit le produit fini, les essais suivants sont envisagés ou leur absence justifiée :*

- toxicité par administration unique par la voie d'utilisation ;
- toxicité par administration répétée d'une durée en relation avec celle du traitement chez l'homme ; au cours de cette étude, la formation d'anticorps neutralisants sera contrôlée ainsi que l'allergénicité ;
- génotoxicité : au minimum essai de mutation sur cellules procaryotes ;
- tolérance locale en fonction de la voie d'administration ;
- pharmacologie de sécurité afin de s'assurer de l'innocuité de la spécificité sur les grandes fonctions neurodégénératives.

L'expert justifie du choix des espèces animales et des doses utilisées. D'autres études peuvent être nécessaires en fonction de la nature du produit sanguin labile concerné.

4. *La toxicité des impuretés éventuelles doit être documentée :*

- soit par le recours à des listes positives, soit par des données de publications scientifiques ;
- soit par des travaux expérimentaux.

Partie III

Données cliniques

La demande d'autorisation est appréciée sur la base des essais portant sur l'efficacité et l'innocuité dans les conditions normales d'emploi du produit en question, compte tenu de ses indications thérapeutiques chez l'homme.

Les avantages thérapeutiques doivent être rigoureusement évalués au regard des risques potentiels.

III-1. Exigences générales

Les recherches biomédicales doivent être précédées, selon les cas, d'essais non cliniques suffisants, effectués sur l'animal selon les dispositions de la partie III ci-dessus.

Des déclarations cliniques sur l'efficacité et l'innocuité du produit dans des conditions normales d'emploi, qui ne sont pas étayées par des recherches biomédicales ou de la bibliographie, ne peuvent être acceptées comme preuves valables.

La pertinence des différentes recherches biomédicales pour évaluer la sécurité et la validité des méthodes d'évaluation doit être discutée dans le rapport d'expert.

Les évènements indésirables, y compris les modifications des résultats des examens biologiques, doivent être présentés séparément pour chaque sujet participant à la recherche de façon anonyme et discutés de manière globale et en fonction de la nature, de la gravité et de la causalité des effets.

Une évaluation critique de la sécurité relative, compte tenu des effets indésirables, doit être effectuée à propos :

- de l'affection traitée ;
- des autres démarches thérapeutiques ;
- des caractéristiques particulières des sous-groupes de patients ;
- des données non cliniques et de pharmacodynamie.

III-2. Présentation des données cliniques

La documentation doit comprendre une description de toutes les recherches biomédicales effectuées, y compris les études inachevées.

1. Recherches biomédicales :

Pour chaque recherche biomédicale, cette partie comporte les éléments suivants :

- un résumé ;
- une description détaillée des principaux éléments de la recherche et des méthodes d'analyse (ou le protocole lui-même) ;
- les résultats finaux (ou intermédiaires) comprenant :
 - les caractéristiques de la population étudiée ;
 - les résultats en termes d'efficacité : suivi clinique et biologique, principaux critères d'efficacité, autres critères ;
 - les résultats cliniques et biologiques concernant la sécurité ;
 - l'évaluation statistique des résultats ;
 - les données tabulées sur les patients, y compris les résultats du suivi clinique et biologique, présentées de façon à pouvoir être mises en relation avec des patients individualisés ;
- les discussions éventuelles ;
- les conclusions ;

Sont fournis en annexe les éléments suivants :

- le plan de recherche (si non inclus dans la description détaillée des principaux éléments de l'étude) ;
- les fiches d'observation ou notes ;
- toute bibliographie utile et les copies des publications concernant les produits.

2. Expérience après mise à disposition du produit (si disponible) :

- hémovigilance et rapports sur des effets indésirables ;
- nombre de personnes exposées.

3. Publications scientifiques et autres expériences recueillies avec le même produit sanguin labile :

- information brève sur les recherches en cours et les recherches interrompues (en donnant les raisons de l'interruption de la recherche), accompagnée de renseignements complets sur les problèmes de sécurité rencontrés dans les recherches ;
- toute autre information pertinente.

Partie IV

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 produit sanguine labile sur laquelle porte la recherche