

Décision du - 7 MARS 2017..... fixant le contenu, le format et les modalités de présentation à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé du dossier de demande d'autorisation d'une recherche mentionnée au 1° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique portant sur un produit sanguin labile

Le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé,

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, R. 1125-7, R. 1125-8, R. 1125-10, R. 1125-11 et R. 5121-114 ;

Décide :

Art. 1er. – Préalablement au dépôt du dossier d'une demande d'autorisation de recherche mentionnée au 1° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique portant sur un produit sanguin labile, le promoteur obtient un numéro d'enregistrement de la recherche sur le site internet de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Ce numéro identifie chaque recherche réalisée en France.

Art. 2. – Le promoteur adresse le dossier de demande d'autorisation de recherche mentionnée au 1° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique portant sur un produit sanguin labile, par voie électronique, à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

Art. 3. – Le dossier de demande d'autorisation d'une recherche mentionné à l'article 2 de la présente décision comprend :

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 nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, comprenant notamment :

- a) La dénomination du produit sanguin labile sur lequel porte la recherche et du ou des dispositifs 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 nationale de sécurité du médicament et des produits de santé et a fait l'objet d'un avis favorable ;

2° Le formulaire de demande d'autorisation, daté et signé, disponible en version électronique sur le site internet de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ;

3° Le cas échéant, la liste des autorités compétentes des Etats membres de l'Union européenne auxquelles la demande a été soumise et la nature de leurs décisions, si elles sont disponibles ;

4° En cas de soumission de données relatives à un produit sanguin labile sur lequel porte la recherche appartenant à un tiers, l'autorisation délivrée par ce dernier au promoteur pour communiquer ces données ;

II. – Un dossier sur la recherche 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, rédigé en français, daté et comportant un numéro de version ;

3° La brochure pour l'investigateur mentionnée à l'article R. 1123-20 du code de la santé publique, datée et comportant un numéro de version ;

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 de la présente décision, comporte une synthèse de toutes les informations disponibles relatives :

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

b) Aux données non cliniques obtenues à partir d'essais conduits chez l'animal ou in vitro ;

c) Le cas échéant, aux données cliniques obtenues à partir des recherches 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.

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 nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, à sa demande, les données complètes des études référencées dans le dossier technique, 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 nationale de sécurité du médicament et des produits de santé après évaluation, le promoteur peut se référer aux données du dossier correspondant précédemment soumises à l'évaluation de l'Agence nationale de sécurité du médicament et 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 nationale de sécurité du médicament et 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 nationale de sécurité du médicament et des produits de santé les éléments suivants :

– une autorisation du propriétaire des données contenues dans ce dossier technique préexistant permettant à l'Agence nationale de sécurité du médicament et 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 promoteur de fournir la documentation adaptée relative à ces produits, telle que décrite dans la décision du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé fixant le contenu, le format et les modalités de présentation de la demande d'autorisation de recherche mentionnée au 1° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique portant sur de tels produits.

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 les éléments suivants :

1° Si le promoteur souhaite importer un produit sanguin labile nécessaire à la réalisation de la recherche une fois celle-ci autorisée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et 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 ;

2° Si le promoteur souhaite importer un médicament nécessaire à la réalisation de la recherche une fois celle-ci autorisée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé :

a) une demande d'attestation en vue de l'importation de ce médicament, disponible en version électronique sur le site internet de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ;

b) si le médicament n'est pas fabriqué dans un Etat membre de l'Union 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 l'Union européenne :

i) la copie de l'autorisation d'ouverture de l'établissement importateur du médicament indiquant les opérations, les types de médicaments et les formes pharmaceutiques auxquels cette autorisation s'applique ;

ii) une attestation établie par la personne qualifiée de l'établissement importateur établissant que le médicament 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.

Art. 5. – Dès que le promoteur dispose de l'avis favorable du comité de protection des personnes et de l'autorisation de l'Agence nationale de sécurité du médicament et 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

L'arrêté du 13 novembre 2006 modifié 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 est abrogé.

Art. 7. – La présente décision sera publiée sur le site internet de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

Fait le

- 7 MARS 2017

Dr Dominique MARTIN

Directeur général

A N N E X E
FORMAT ET PRÉSENTATION DU DOSSIER TECHNIQUE D'UN PRODUIT SANGUIN LABILE FAISANT
L'OBJET D'UNE RECHERCHE MENTIONNÉE AU 1° DE L'ARTICLE L. 1121-1 DU CODE DE LA SANTÉ
PUBLIQUE

Le contenu du dossier technique tient compte notamment de la nature du 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 nationale de sécurité du médicament et 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 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 nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ou de la Haute autorité de santé. Sinon, il est fait un renvoi à ces recommandations ;
- une description détaillée du procédé utilisé pour obtenir le produit sanguin labile, et le cas échéant du dispositif médical associé, et des méthodes d'analyses utilisées ;
- un document de synthèse comportant :
 - i) une évaluation critique de la qualité du produit, et éventuellement des essais non cliniques et cliniques accompagnés des données importantes résumées dans la partie I C de la présente annexe ;
 - ii) des rapports d'experts sur chacune des parties I, II et III (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 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. En cas de recours à des composants chimiques au cours de la préparation du produit sanguin labile, le dossier comporte des données sur la qualité de ces composants.

Partie IA

Composition

1. *Réceptacle contenant le produit sanguin labile :*

- description précise de la nature chimique et composition des matériaux utilisés (poches plastiques souple, tubulures, sites de connexion, obturateur) ;

– étiquetage.

2. Produit sanguin labile :

– contenu ou concentration minimale en substance active par unité de produit sanguin labile (exprimé en masse, en unité internationale, en unité d'activité biologique ou en nombre, en fonction du produit concerné) ;

- volume du produit sanguin labile ;

– quantité résiduelle maximale acceptable par unité de produit sanguin labile des autres composants naturellement présents dans le sang et qui ne sont pas totalement éliminés lors de la préparation ;

– quantité résiduelle maximale acceptable par unité de produit sanguin labile des autres composants ajoutés volontairement en quantité définie et constante lors du prélèvement ou de la préparation (solution anticoagulante, solution de conservation ou tout autre composant).

Partie IB

Données relatives au prélèvement de sang et de ses composants

Description des critères de sélection des donneurs, des conditions de prélèvement (technique de prélèvement, matériel utilisé) ainsi que des contrôles biologiques effectués sur les dons dès lors qu'ils diffèrent de ceux prévus par la réglementation en vigueur.

Partie IC

Données relatives à la préparation et la conservation du produit sanguin labile

Description détaillée du procédé de préparation, y compris les procédures d'étiquetage, du produit sanguin labile et des critères de validation permettant de valider les conditions de conservation et les mentions figurant sur l'étiquetage du produit sanguin labile.

S'il y a lieu, mentionner les contrôles effectués à chaque niveau de la préparation ainsi que la justification du choix de ces contrôles.

Lorsqu'il est revendiqué une étape d'élimination/inactivation des agents pathogènes au cours de la préparation, son efficacité doit être validée et les études menées à cette fin doivent être fournies.

Partie ID

Données relatives aux contrôles du produit sanguin labile

Fournir les données des contrôles qualité réalisés sur les produits sanguins labiles et interpréter les résultats obtenus. Les contrôles englobent notamment la vérification du respect des caractéristiques du produit sanguin labile, telles que prévues par l'article L. 1221-8 du code de la santé publique le cas échéant. La vérification de la performance de la déleucocytation, la recherche de l'influence du mode de préparation sur la qualité des produits sanguins labiles préparés, la vérification de la qualité des produits sanguins labiles au cours de la conservation.

1° Données relatives à la qualité des concentrés de globules rouges déleucocytés :

Fournir les données issues d'études in vitro pour un minimum de 15 unités consécutives et notamment :

– caractéristiques du produit fini : volume (ml), contenu en hémoglobine (g), hématocrite (pourcentage), contenu en leucocytes résiduels (en 10 exposant 6) et le cas échéant, contenu résiduel ou concentration résiduelle en composants ajoutés ;

– contrôle bactériologique (J7) dans le cas d'un dossier concernant un concentré de globules rouges déleucocyté préparé à l'aide d'un système non fonctionnellement ni physiquement clos qui n'a pas été validé antérieurement ;

– qualité des produits au cours de la conservation et jusqu'à péremption (J42) : contenu en hémoglobine, hématocrite, mesure du potassium (mEq/l), mesure du sodium, pH, concentration en lactate, concentration en glucose, calcul du pourcentage d'hémolyse (J1 et J42), dosage de l'ATP ou du 2,3 DPG, comptage du pourcentage de sphérocytes (J1 et J42) et, le cas échéant, pO₂ et pCO₂ ;

- performance de la déleucocytation : conditions de filtration, contenu en leucocytes résiduels avant filtration, réduction leucocytaire, contenu en plaquettes, perte en volume, hémolyse ;

- performance du séparateur dans le cas de concentré de globules rouges déleucocyté d'aphérèse ;

- études de validation de l'inactivation/élimination des agents pathogènes en cas de procédé le revendiquant.

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

Fournir les données issues d'études *in vitro* pour un minimum de 15 unités consécutives et notamment :

- caractéristiques du produit fini : volume (ml), pH, contenu en plaquettes (en 10 exposant 11), contenu en leucocytes résiduels (en 10 exposant 6) et le cas échéant, contenu résiduel ou concentration résiduelle en composants ajoutés ;

- contrôle bactériologique (J5 ou J7 en fonction de la durée maximale de conservation validée) dans le cas d'un dossier concernant un concentré de plaquettes déleucocyté préparé à l'aide d'un système non fonctionnellement ni physiquement clos qui n'a pas été validé antérieurement ;

- qualité des produits au cours de la conservation et jusqu'à péremption (J5 ou J7 en fonction de la durée maximale de conservation validée) : pH, pO₂, pCO₂, dosage du glucose, du lactate, contenu en plaquettes, signes de lyse plaquettaire, signes d'activation plaquettaire, indice de tournoisement, volume plaquettaire moyen (J1, J3 et J5 ou J7) ;

- performance de la déleucocytation : conditions de filtration, contenu en leucocytes résiduels avant filtration, réduction leucocytaire, contenu en plaquettes, perte en volume ;

- performance du séparateur dans le cas de concentré de plaquettes déleucocyté d'aphérèse ;

- études de validation de l'inactivation/élimination des agents pathogènes en cas de procédé le revendiquant.

3° *Données relatives à la qualité des plasmas sécurisés déleucocytés à usage thérapeutique :*

Fournir les données d'études *in vitro* pour un minimum de 15 unités consécutives, et notamment :

- caractéristiques du produit fini : volume (ml), concentration en facteur VIII (pourcentage activité), concentration en fibrinogène (g/l), 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) et le cas échéant, concentration résiduelle en composants ajoutés ;

- qualité des plasmas avant la préparation : valeur initiale du taux de facteur VIII au moment du prélèvement, délai entre la fin du prélèvement et la congélation du plasma, groupe sanguin ABO pour chaque plasma sur lequel porte l'évaluation ;

- qualité des plasmas avant l'application d'un nouveau procédé et après conservation/décongélation : contenu en protéines totales, albumine et immunoglobulines (IgM, IgG, IgA), contenu en facteurs de la coagulation (II, V, VII, IX, X, XI, Willebrand), activité du fibrinogène, antithrombine, protéines C et S, plasminogène, α 2 antiplasmine, fractions du complément C3a (mg/l) et C5a, activité de l'ADAMTS 13, hémoglobine plasmatique, TQ, TCA, fragments 1 + 2 de la prothrombine et/ou complexes TAT ;

- performance de la déleucocytation : conditions de filtration, contenu en leucocytes résiduels avant filtration, réduction leucocytaire, contenu en plaquettes, perte en volume ;

- performance du séparateur dans le cas de plasma déleucocyté d'aphérèse ;

- études de validation de l'inactivation/élimination des agents pathogènes en cas de procédé le revendiquant.

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 données non cliniques sont requises pour les 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. Ces impuretés peuvent provenir des différents stades de la préparation du produit ainsi que des composés éventuellement ajoutés en cours de fabrication.

1. *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.

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

2. 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 chez l'homme doivent être précédées, selon les cas, d'essais non cliniques suffisants, effectués sur l'animal selon les dispositions de la partie II 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 essais cliniques ou de la bibliographie, ne peuvent être acceptées comme preuves valables.

La pertinence des différents essais cliniques pour évaluer la sécurité et la validité des méthodes d'évaluation doit être discutée dans le rapport d'expert.

Les événements 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 effectuées, y compris les études inachevées.

1. Recherches cliniques :

Pour chaque recherche, 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 sanguin labile sur laquelle porte la recherche