

12 DEC. 2016

Décision du 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 ne portant pas sur un produit mentionné à l'article L. 5311-1 du même code

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

Vu le code de la santé publique, et notamment les articles L. 1121-4, L. 1123-8, L. 1123-12, L. 1123-14, L. 1125-3, R. 1123-37, R. 1123-38, R. 1125-7, R. 1125-8 et R. 5121-114 ;

DECIDE :

Art. 1^{er}. - 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 ne portant pas sur un produit mentionné à l'article L. 5311-1 du même code, 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 ne portant pas sur un produit mentionné à l'article L. 5311-1 du même code, par voie électronique, à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

Art. 3. - Le dossier de demande d'autorisation mentionné à l'article 2 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 ;

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, lorsque la recherche porte sur un produit autre que ceux mentionnés à l'article L. 5311-1 du code de la santé publique, en cas de soumission de données relatives à ce produit 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° Le cas échéant, 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, lorsque la recherche porte sur un produit autre que ceux mentionnés à l'article L. 5311-1 du code de la santé publique ;

III.- Le cas échéant, un dossier technique relatif aux produits utilisés dans le cadre de la recherche :

1° Lorsque l'objet de la recherche porte sur un produit autre que ceux mentionnés à l'article L. 5311-1 du code de la santé publique, le promoteur transmet un dossier technique comportant les informations suivantes :

- a) La composition du produit ;
- b) La qualité, chimique ou biologique, du produit ;
- c) Les données non cliniques obtenues à partir des études toxicologiques ;
- d) Les données cliniques obtenues à partir des recherches préalablement menées avec le même produit ou correspondant à des effets médicaux antérieurement connus.

Ce dossier comporte également le certificat d'analyse du produit expérimenté s'il est disponible.

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 du produit expérimental, sauf exception dûment justifiée.

2° Si la recherche implique l'utilisation d'un médicament auxiliaire tel que défini à l'article L. 5121-1-1 du code de la santé publique, 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 l'Union européenne ou d'une autorisation équivalente délivrée par une autorité compétente aux Etats-Unis ou au Japon : 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 l'Union européenne ou de l'autorisation équivalente délivrée par une autorité compétente aux Etats-Unis ou au Japon : 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 l'Union européenne ou d'une autorisation équivalente délivrée par une autorité compétente aux Etats-Unis ou au Japon : un dossier du médicament auxiliaire 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, tel que prévu dans la décision du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé fixant le contenu de la demande d'autorisation de recherche mentionnée au 1° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique portant sur un médicament ;

3° Si la recherche 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 prévoit d'utiliser ou d'étudier d'autres produits que ceux mentionnés respectivement aux 2° et 3° du III du présent article, il appartient au demandeur de fournir la documentation adaptée relative à ces produits permettant d'attester de leur qualité et sécurité d'emploi dans le cadre de cette recherche, 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 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.-Le cas échéant, la copie de l'avis défavorable 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. - Lorsque la recherche porte sur un produit autre qu'un produit mentionné à l'article L. 5311-1 du code de la santé publique contenant un produit d'origine biologique ou dont la fabrication fait appel à un produit d'origine biologique, les données relatives à la qualité, chimique et biologique du dossier de ce produit, sont complétées par des données de sécurité virale selon le format décrit en annexe de la présente décision.

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 agents conventionnels (virus) et sur les agents transmissibles non conventionnels (ATNC ou prions) responsables d'encéphalopathies spongiformes transmissibles 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.

Art. 5 - Par dérogation à l'article 4 du présent arrêté :

1° Le promoteur ne fournit aucune donnée de sécurité virale lorsque le produit étudié est un produit alimentaire d'utilisation courante ;

2° Le promoteur ne fournit aucune donnée de sécurité virale lorsque le produit étudié 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 ;

3° Le promoteur n'est pas tenu de fournir les données de sécurité virale mentionnées à l'article 4 lorsqu'il fournit une attestation délivrée par le fabricant du produit confirmant que le produit à l'étude 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.

Toutefois, si des modifications interviennent au cours du procédé de fabrication du produit 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 4 du présent arrêté, comportant notamment un tableau récapitulatif des modifications accompagné de la documentation adéquate correspondante.

Art. 6. - 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, le promoteur joint au dossier de demande d'autorisation :

1° une demande d'attestation en vue de l'importation de médicaments, disponible en version électronique sur le site internet de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ;

2° 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 :

a) 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,

b) 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. 7. - 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, le cas échéant, 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. - L'arrêté du 16 août 2006 modifié fixant le contenu, le format et les modalités de présentation au ministre chargé de la santé du dossier de demande d'autorisation de recherche biomédicale ne portant pas sur un produit mentionné à l'article L. 5311-1 du code de la santé publique est abrogé.

Art. 9. - La présente décision sera publiée sur le site internet de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

Fait le

12 DEC. 2016

Dr Dominique MARTIN

Directeur général

ANNEXE

DONNÉES RELATIVES À LA SÉCURITÉ VIRALE AU REGARD D'AGENTS CONVENTIONNELS (VIRUS) OU D'AGENTS TRANSMISSIBLES NON CONVENTIONNELS (ATNC OU PRIONS) RESPONSABLES D'ENCÉPHALOPATHIES SPONGIFORMES TRANSMISSIBLES

Les données de sécurité virale doivent être soumises en annexe de la partie du dossier du produit expérimenté, si ce produit contient un produit d'origine biologique ou dont la fabrication fait appel à un produit d'origine biologique, et comporter 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 et description des matières premières :

1.1.1. Matières premières d'origine humaine : origine des dons, éléments de sélection clinique et biologique des donneurs, méthodes de prélèvements, volume des pools et méthode de contrôle de recherche d'agents infectieux sur des pools.

1.1.2. Matières premières d'origine animale : espèce, âge, 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 : description du milieu de culture cellulaire, description des cellules productrices, description des 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 tels que les espèces bovines, ovines ou caprines, le certificat de conformité à la monographie de la Pharmacopée prévue par décision prise en application de l'article R. 5112-2 du code de la santé publique concernant le risque lié à l'encéphalopathie spongiforme subaiguë transmissible s'il a été octroyé par la direction européenne pour la qualité des médicaments (EDQM), ou à défaut de celui-ci, les éléments pertinents au regard du risque de transmission des agents transmissibles non conventionnels précisés selon la Pharmacopée européenne chapitre 5.2.6, en complément des données concernant la sécurité virale au regard du risque de transmission des agents 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 agents infectieux.

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.