

# **AVIS AUX PROMOTEURS**

---

**RECHERCHE BIOMEDICALE PORTANT SUR  
LES PREPARATIONS DE THERAPIE CELLULAIRE  
LES TISSUS,  
LES ORGANES  
LES PRODUITS SANGUINS LABILES**

<b>AVIS AUX PROMOTEURS.....</b>	<b>1</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>5</b>
<b>DEFINITIONS GENERALES.....</b>	<b>7</b>
<b>RECHERCHE BIOMEDICALE.....</b>	<b>7</b>
<b>ESSAI CLINIQUE INTERVENTIONNEL.....</b>	<b>7</b>
<b>ESSAI CLINIQUE NON INTERVENTIONNEL.....</b>	<b>7</b>
<b>ESSAI CLINIQUE VISANT A EVALUER LES SOINS COURANTS.....</b>	<b>7</b>
<b>ESSAI CLINIQUE EN PERI-OPERATOIRE.....</b>	<b>7</b>
<b>LE DEMANDEUR.....</b>	<b>8</b>
<b>LE PROMOTEUR.....</b>	<b>8</b>
<b>LE REPRESENTANT LEGAL DU PROMOTEUR.....</b>	<b>8</b>
<b>LA PERSONNE OU ORGANISME DELEGUE PAR LE PROMOTEUR OU PAR SON REPRESENTANT LEGAL.....</b>	<b>8</b>
<b>1 COMMENCEMENT DE L'ESSAI.....</b>	<b>9</b>
<b>1.1 PREAMBULE.....</b>	<b>9</b>
<b>1.2 NUMEROS D'ENREGISTREMENT DE L'ESSAI.....</b>	<b>9</b>
1.2.1 OBTENTION DU NUMERO D'ENREGISTREMENT DE LA RECHERCHE.....	9
1.2.2 OBTENTION DU NUMERO DE DOSSIER INTERNE A L'AFSSAPS.....	9
<b>1.3 DEMANDE D'AUTORISATION D'ESSAI CLINIQUE (AEC) A L'AFSSAPS.....</b>	<b>10</b>
1.3.1 MODALITES DE SOUMISSION DU DOSSIER A L'AFSSAPS.....	10
1.3.2 CONTENU ET PRESENTATION DU DOSSIER.....	11
1.3.2.1 Contenu.....	11
1.3.2.1.1 Les quatre parties.....	11
1.3.2.1.2 Les pièces à joindre au dossier.....	11
1.3.2.1.3 Importation d'un produit nécessaire à la recherche.....	12
1.3.2.1.4 Dossier technique simplifié.....	13
1.3.2.2 Langue.....	14
<b>1.4 INSTRUCTION DU DOSSIER PAR L'AFSSAPS.....</b>	<b>14</b>
1.4.1 RECEVABILITE TECHNICO-REGLEMENTAIRE DE LA DEMANDE / ACCUSE DE RECEPTION ET DE RECEVABILITE.....	14
1.4.1.1 Recevabilité de la demande.....	14
1.4.1.2 Accusé de réception et notification de la recevabilité technico-réglementaire du dossier.....	14
1.4.2 ÉVALUATION DES DOSSIERS PAR L'AFSSAPS.....	15
1.4.2.1 Organisation.....	15
1.4.2.2 Calendrier de l'instruction du dossier.....	15
1.4.2.2.1 Délais d'évaluation.....	15
1.4.2.2.2 Durée de l'évaluation.....	15
1.4.2.3 Objet de l'évaluation technique.....	16
1.4.2.4 Demandes d'informations complémentaires / objections motivées.....	16
1.4.2.5 Réponses du promoteur.....	17
1.4.2.6 Retrait de la demande d'autorisation par le demandeur.....	17
1.4.2.7 Nouvelle soumission d'une demande préalablement retirée.....	17
<b>1.5 DECISION DE L'AFSSAPS.....</b>	<b>18</b>
1.5.1 AUTORISATION DE RECHERCHE BIOMEDICALE.....	18
1.5.1.1 Validité de l'autorisation de recherche biomédicale.....	18
1.5.1.2 Portée de l'autorisation de recherche biomédicale.....	18
1.5.2 REFUS D'AUTORISATION D'ESSAI CLINIQUE ET VOIES DE RECOURS.....	19
1.5.2.1 Modalités de refus.....	19
1.5.2.2 Voies de recours.....	19
1.5.3 DEMANDE D'INFORMATION / SUSPENSION / INTERDICTION.....	19
<b>2 MODIFICATIONS DE L'ESSAI.....</b>	<b>20</b>
<b>2.1 INTRODUCTION.....</b>	<b>20</b>
<b>2.2 MODIFICATIONS APPORTEES PAR LE DEMANDEUR AVANT LE COMMENCEMENT DE LA RECHERCHE.....</b>	<b>20</b>
2.2.1 DEMANDE DE MODIFICATION DEPOSEE AVANT OBTENTION DE L'AUTORISATION DE RECHERCHE BIOMEDICALE.....	20

2.2.2	DEMANDE DE MODIFICATION DEPOSEE APRES OBTENTION DE L'AUTORISATION MAIS AVANT LE COMMENCEMENT DE LA RECHERCHE .....	21
<b>2.3</b>	<b>MODIFICATIONS SUBSTANTIELLES.....</b>	<b>21</b>
2.3.1	DEFINITION.....	21
2.3.2	MODIFICATIONS SUBSTANTIELLES SOUMISES POUR AUTORISATION A L'AFSSAPS .....	21
2.3.2.1	Contenu du dossier de demande d'autorisation de modification substantielle .....	21
2.3.2.2	Modalités de soumission du dossier à l'Afssaps.....	22
2.3.2.3	Instruction par l'Afssaps des dossiers de demande d'autorisation de modification substantielle .....	22
2.3.2.4	Décision de l'Afssaps .....	23
2.3.3	MODIFICATIONS SUBSTANTIELLES FAISANT SUITE A UN ARRET TEMPORAIRE DE LA RECHERCHE / UN FAIT NOUVEAU / UNE MESURE URGENTE DE SECURITE .....	23
2.3.3.1	Arrêt temporaire de la recherche.....	23
2.3.3.2	Modifications consécutives à un fait nouveau / Mesures urgentes de sécurité .....	23
2.3.4	MODIFICATIONS SUBSTANTIELLES TRANSMISES POUR INFORMATION A L'AFSSAPS .....	24
2.3.5	MODIFICATIONS NON SUBSTANTIELLES .....	24
<b>2.4</b>	<b>MODIFICATIONS APORTEES A LA DEMANDE DE L'AFSSAPS.....</b>	<b>24</b>
2.4.1.1	Modifications demandées par l'Afssaps pendant la période d'évaluation de la demande d'AEC .....	24
2.4.1.2	Modifications demandées par l'Afssaps après délivrance de l'AEC .....	24
<b>3</b>	<b><u>VIGILANCE .....</u></b>	<b><u>25</u></b>
<b>3.1</b>	<b>DEFINITIONS.....</b>	<b>25</b>
3.1.1	DEFINITIONS APPLICABLES AUX PREPARATIONS DE THERAPIE CELLULAIRE DANS LE CADRE D'UNE RBM 25	25
3.1.2	DEFINITIONS APPLICABLES AUX TISSUS, ORGANES DANS LE CADRE D'UNE RBM .....	25
3.1.3	DEFINITIONS APPLICABLES AUX PRODUITS SANGUINS LABILES DANS LE CADRE D'UNE RECHERCHE BIOMEDICALE....	26
<b>3.2</b>	<b>CIRCUIT DE DECLARATION .....</b>	<b>26</b>
3.2.1	PREPARATIONS DE THERAPIE CELLULAIRE .....	26
3.2.2	TISSUS, ORGANES .....	27
3.2.2.1	Tissus .....	27
3.2.2.2	Organes .....	27
3.2.3	PRODUITS SANGUINS LABILES.....	28
<b>3.3</b>	<b>RAPPORT ANNUEL DE SECURITE .....</b>	<b>29</b>
3.3.1	INTRODUCTION .....	29
3.3.2	CONTENU DU RAPPORT ANNUEL DE SECURITE DE L'ESSAI CLINIQUE CONCERNE.....	29
3.3.2.1.1	Cas général.....	29
3.3.2.1.2	Cas particuliers.....	31
3.3.2.1.3	Délai de transmission du rapport annuel de sécurité.....	31
<b>4</b>	<b><u>FIN DE L'ESSAI.....</u></b>	<b><u>32</u></b>
<b>4.1</b>	<b>DEFINITION DE LA FIN DE L'ESSAI .....</b>	<b>32</b>
<b>4.2</b>	<b>QUAND DECLARER LA FIN DE L'ESSAI ?.....</b>	<b>32</b>
4.2.1	EN CAS DE FIN DE L'ESSAI A SON TERME PREVU.....	32
4.2.2	EN CAS DE FIN ANTICIPEE DE L'ESSAI.....	32
<b>4.3</b>	<b>COMMENT DECLARER LA FIN DE L'ESSAI ? .....</b>	<b>33</b>
<b>4.4</b>	<b>CAS PARTICULIER : ARRET D'UN ESSAI DEBUTE DANS UN AUTRE PAYS QUE LA FRANCE ET DONT LA DEMANDE D'AEC EST EN COURS D'INSTRUCTION AUPRES DE L'AFSSAPS .....</b>	<b>33</b>
<b>5</b>	<b><u>RESULTATS DE L'ESSAI : RAPPORT FINAL ET RESUME DU RAPPORT FINAL.....</u></b>	<b><u>34</u></b>
<b>5.1</b>	<b>MODALITES DE TRANSMISSION.....</b>	<b>34</b>
5.1.1	RAPPORT FINAL .....	34
5.1.2	RESUME DU RAPPORT FINAL .....	34
<b>5.2</b>	<b>CONTENU DU DOSSIER.....</b>	<b>34</b>
<b>ANNEXE 1</b>	<b><u>.....</u></b>	<b><u>35</u></b>
<b>LISTE DES PIECES CONSTITUANT LE DOSSIER DE DEMANDE D'AUTORISATION A L'AFSSAPS.....</b>	<b>.....</b>	<b>35</b>

<b><u>ANNEXE 2</u></b> .....	<b><u>37</u></b>
<b>ORDRE ET NUMEROTATION DES PIECES CONSTITUANT LE DOSSIER DE DEMANDE D’AUTORISATION A L’AFSSAPS</b> .....	<b>37</b>
<b><u>ANNEXE 3</u></b> .....	<b><u>41</u></b>
<b>LISTE DES PIECES A FOURNIR DANS LE CAS D’UN DOSSIER SIMPLIFIE</b> .....	<b>41</b>
<b><u>ABREVIATIONS</u></b> .....	<b><u>44</u></b>

## INTRODUCTION

---

### **Dispositif législatif et réglementaire**

La mise en œuvre des essais cliniques est encadrée en France depuis 1988 par la loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 (dite loi «Huriet – Sérusclat») et son décret d'application et complétée par la loi du 28 mai 1996 portant diverses mesures d'ordre sanitaire, social et statutaire, dite DMOSSS.

Ce dispositif législatif et réglementaire a été modifié par la transposition, en droit français, de la directive européenne 2001/20/CE du 4 avril 2001 relative à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain.

Les nouvelles dispositions issues de cette transposition ont été introduites par la loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique (LOSP) et son décret d'application n° 2006-477 du 26 avril 2006, ainsi que par les arrêtés et décisions s'y rapportant.

Le champ d'application de la loi est plus large que celui de la directive, en effet la loi ne concerne pas uniquement les recherches portant sur les médicaments à usage humain, elle encadre toutes les recherches dont celles portant sur les dispositifs médicaux, les produits cosmétiques, **les tissus et organes d'origine humaine ou animale, les préparations de thérapie cellulaire et les produits sanguins labiles.**

Ces textes législatifs et réglementaires sont disponibles sur le site Internet de l'Afssaps à l'adresse suivante : [www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr) (Choisir la rubrique « Activités » de la page d'accueil, puis sélectionner « Essais cliniques »).

### **Portée et objet de cet avis aux promoteurs**

**Cet avis aux promoteurs vise uniquement les essais cliniques interventionnels portant sur les produits sanguins labiles, les organes, les tissus d'origine humaine ou animale et les préparations de thérapie cellulaire mentionnées à l'article L.1243-1 du code de la santé publique.**

Il a pour objectif de faciliter la lecture du dispositif législatif et réglementaire applicable à ces recherches en France et de préciser, sur un plan pratique, les attentes de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) en terme de procédures, formats et contenus du dossier de demande.

Il s'adresse aux promoteurs d'essais cliniques, aux sociétés prestataires de services mandatées par ces promoteurs, aux demandeurs, ainsi qu'à toute personne ou organisme susceptible d'être concerné par ce dispositif.

Cet avis aux promoteurs n'aborde pas les aspects du dispositif relatifs aux comités de protection des personnes (CPP) ou leurs attentes sur un plan pratique.

#### Attention :

Cet avis aux promoteurs ne porte pas sur les **médicaments** de thérapie cellulaire et les **médicaments** de thérapie génique qui suivent la procédure décrites dans l'avis aux promoteurs d'essais cliniques de médicaments, disponible sur le site internet de l'Afssaps à l'adresse suivante : [www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr) (Choisir la rubrique « Activités » de la page d'accueil, puis sélectionner « Essais cliniques »).

### **Différence entre les préparations de thérapie cellulaire et les médicaments de thérapie cellulaire :**

Les préparations de thérapie cellulaire n'ont pas le statut de médicament (article L.1243-1 du code de la santé publique) et ne suivent donc pas toutes les dispositions législatives et réglementaires prévus pour les essais cliniques portant sur les médicaments.

Ainsi les spécialités et médicaments de thérapie cellulaire fabriqués industriellement suivent les dispositions prévues par la transposition de la directive 2001/20/CE concernant la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain tandis que les préparations de thérapie cellulaire suivent des dispositions spécifiques adaptées.

De plus les recherches biomédicales portant sur les préparations cellulaires n'ont pas à être enregistrées dans la base de données européenne des médicaments (Eudract) (cf. §1.2.2).

Enfin pour les préparations de thérapie cellulaire, l'autorisation d'essai clinique vaut autorisation des lieux de prélèvement, de conservation, de préparation et d'administration (article L.1245-4 du code de la santé publique). Pour rappel, dans le cas d'un médicament de thérapie cellulaire : le site de production doit être un établissement pharmaceutique autorisé à cet effet.

La différence de statut est résumée dans le tableau I ci-dessous.

	<b>Produit de thérapie cellulaire</b>	
	<b>Préparation de thérapie cellulaire</b>	<b>Médicament de thérapie cellulaire</b>
<b>Base législative de l'autorisation d'essai clinique</b>	Législation française (LOSP)	Directive 2001/20/CE (transposée par la LOSP)
<b>Autorisation de lieu de recherche</b>	L'autorisation de RBM vaut autorisation de lieu de recherche (L.1125-1 du CSP)	L'autorisation de RBM vaut autorisation de lieu de recherche (L.1125-1 du CSP)
<b>Site de préparation</b>	Unité de thérapie cellulaire	Etablissement pharmaceutique
<b>Autorisation requise pour le site de préparation</b>	L'autorisation de RBM vaut autorisation de préparation	Autorisation d'ouverture d'établissement (obtenue préalablement à la demande d'autorisation de RBM)
<b>Distribution du produit</b>	Distribution par l'unité de thérapie cellulaire en charge de sa préparation	Distribution par l'établissement pharmaceutique en charge de sa préparation, distribution par la PUI possible

Tableau I : différence en fonction du statut de préparation ou de médicament de thérapie cellulaire.

## DEFINITIONS GENERALES

---

### RECHERCHE BIOMEDICALE

L'article L.1121-1 du code de la santé publique (CSP) définit les recherches biomédicales comme «les recherches organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques et médicales».

Le terme « essai clinique » a la même signification.

### ESSAI CLINIQUE INTERVENTIONNEL

Le champ d'application des dispositions de la loi n° 2004-806 du 9 août 2004 se limite aux essais dits «interventionnels».

L'essai clinique interventionnel se définit par rapport à l'essai clinique non interventionnel.

### ESSAI CLINIQUE NON INTERVENTIONNEL

Les dispositions législatives et réglementaires encadrant les recherches biomédicales, telles qu'issues de la loi n° 2004-806 du 9 août 2004 et de ses textes d'application, ne s'appliquent pas «aux recherches dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, sans aucune procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic ou de surveillance» (essai non interventionnel).

L'article R.1121-2 du code de la santé publique précise que :

Les recherches non interventionnelles sont des recherches pour lesquelles la stratégie médicale destinée à une personne qui se prête à la recherche n'est pas fixée à l'avance par un protocole et relève de la pratique courante.

« Les recherches non interventionnelles portant sur des produits mentionnées à l'article L.5311-1 sont entendues comme toute recherche dans le cadre de laquelle le ou les produits sont prescrits ou utilisés de manière habituelle. Elles se conforment :

- Pour les recherches portant sur les produits sanguins labiles, à la décision mentionnée au 1° de l'article L.1221-8.
- Pour les recherches portant sur les tissus issus du corps humain et sur les préparations de thérapie cellulaire, à l'autorisation mentionnée à l'article L.1243-5.

### ESSAI CLINIQUE VISANT A EVALUER LES SOINS COURANTS

Les dispositions législatives et réglementaires encadrant les recherches biomédicales, telles qu'issues de la loi n° 2004-806 du 9 août 2004 et de ses textes d'application, ne s'appliquent pas **aux recherches visant à évaluer les soins courants**, autres que celles portant sur les médicaments, **lorsque tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle mais que des modalités particulières de surveillance sont prévues par un protocole**, obligatoirement soumis à l'avis du comité [de protection des personnes] (article L.1121-1).

L'article R.1121-3 du code de la santé publique précise que les recherches visant à évaluer les soins courants « sont entendues comme les recherches dont l'objectif est d'évaluer des actes, combinaisons d'actes ou stratégies médicales de prévention, de diagnostic ou de traitement qui sont de pratique courante, c'est-à-dire faisant l'objet d'un consensus professionnel, dans le respect de leurs indications. »

### ESSAI CLINIQUE EN PERI-OPERATOIRE

Il s'agit d'essai clinique portant sur des « éléments et produits du corps humain prélevés et utilisés à des fins thérapeutiques autologues dans le cadre d'une seule et même intervention médicale, sans être conservés ou préparés à aucun moment au sein d'un organisme ou d'un établissement autorisé en application de l'article L.1243-2. ».

## LE DEMANDEUR

On entend ici par demandeur la personne ou l'organisme qui est notamment chargé du dépôt de la demande d'autorisation de recherche biomédicale ou de modification substantielle auprès de l'Afssaps ou de la demande d'avis auprès du CPP. Il peut s'agir :

- ❖ du promoteur,
- ❖ ou du représentant légal du promoteur,
- ❖ ou de la personne ou organisme délégué par le promoteur ou par son représentant légal pour soumettre la demande (ex : société prestataire).

Attention : tout changement de demandeur doit être notifié. Si le changement intervient après la délivrance de l'autorisation de recherche biomédicale le nouveau demandeur doit notifier à l'Afssaps cette modification substantielle.

## LE PROMOTEUR

Le promoteur est la personne physique ou morale qui prend l'initiative d'une recherche biomédicale sur l'être humain, qui en assure la gestion, et qui vérifie que son financement est prévu.

**Celui-ci ou son représentant légal doit être établi dans la Communauté européenne.**

Lorsque plusieurs personnes prennent l'initiative d'une même recherche biomédicale, elles désignent une personne physique ou morale qui aura la qualité de promoteur et assumera la responsabilité du déroulement de la recherche.

### **Promoteur «institutionnel» ou non commercial**

Il s'agit d'un promoteur de recherche biomédicale dont la mise en œuvre n'a pas de fin commerciale et qui est un organisme public de recherche, université, établissement public de santé ou établissement de santé privé participant au service public hospitalier, établissement public ou association à but non lucratif (exemple : une association de patients). Ce promoteur est également appelé promoteur « institutionnel » ou « académique ».

### **Promoteur «privé» ou commercial**

A l'inverse, un promoteur est dénommé promoteur «privé» lorsqu'il met en œuvre une recherche biomédicale à des fins commerciales.

## LE REPRESENTANT LEGAL DU PROMOTEUR

Le promoteur peut ne pas être établi dans la Communauté européenne (article L.1121-1). Dans ce cas :

- ❖ Si le promoteur est établi en dehors de la France mais au sein de la Communauté européenne, il doit respecter toutes les dispositions législatives et réglementaires françaises. Il ne doit pas désigner de représentant légal mais peut toutefois déléguer certaines de ses tâches et fonctions à une autre personne ou à un autre organisme.
- ❖ Si le promoteur est établi en dehors de la Communauté européenne, il doit désigner un représentant légal :
  - ce représentant légal doit être établi dans la Communauté européenne (ex : filiale européenne d'un laboratoire dont la maison mère est établie en dehors de la Communauté européenne) et doit respecter toutes les dispositions législatives et réglementaires françaises.
  - il peut être une personne physique ou morale, mais ne peut consister en une simple boîte postale
  - il assume les responsabilités du promoteur.
  - tout comme le promoteur, il peut déléguer certaines tâches et fonctions liées à la recherche, telles que la transmission du dossier de demande d'autorisation à l'Afssaps, à une autre personne ou à un autre organisme qu'il aura désigné, tout en conservant les responsabilités y afférant.

Si un promoteur, établi en dehors du territoire de la Communauté européenne, est amené à conduire plusieurs essais sur le territoire européen, il peut désigner un représentant légal différent pour chacun des essais cliniques dont il assume la promotion ou un seul représentant légal pour l'ensemble des recherches biomédicales menées.

## LA PERSONNE OU ORGANISME DELEGUE PAR LE PROMOTEUR OU PAR SON REPRESENTANT LEGAL

Comme évoqué aux paragraphes ci-dessus, le promoteur ou son représentant légal peuvent déléguer notamment la soumission du dossier de demande d'autorisation de recherche biomédicale ou de modification substantielle à une autre personne ou organisme, qui devient dès lors le demandeur.

# 1 COMMENCEMENT DE L'ESSAI

## 1.1 PREAMBULE

Préalablement à la mise en place d'un essai clinique portant sur les produits sanguins labiles, les organes, les tissus d'origine humaine ou animale et les préparations de thérapie cellulaire mentionnées à l'article L. 1243-1, le promoteur doit :

- ❖ obtenir un numéro d'enregistrement de la recherche sur le site Internet de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (cf. §1.2.1). Ce numéro identifie chaque recherche biomédicale réalisée en France ;
- ❖ transmettre un dossier de demande d'autorisation à l'Afssaps et un dossier de demande d'avis à un CPP.

**Dans tous les cas, l'essai ne peut débuter qu'après obtention à la fois de l'autorisation d'essai accordée par l'Afssaps et de l'avis favorable rendu par le CPP.**

## 1.2 NUMEROS D'ENREGISTREMENT DE L'ESSAI

### 1.2.1 OBTENTION DU NUMERO D'ENREGISTREMENT DE LA RECHERCHE

Ce numéro (appelé également IDRCB<sup>1</sup>) est transmis **lors de l'enregistrement sur l'application informatique disponible sur le site internet de l'Afssaps** (Cf. ci-dessous : « comment accéder à l'application »).

Son format se décline comme suit :

- les 4 chiffres de l'année
- la lettre « A » pour « Afssaps »
- un code à 5 chiffres
- une clé

Exemple : 2009-A00517-44

#### **Comment accéder à l'application :**

L'accès à l'application pour l'obtention du numéro d'enregistrement se fait :

- ❖ soit directement à l'adresse <http://ictaxercb.afssaps.fr/>
- ❖ soit sur le site Internet de l'Afssaps :
  - ☞ choisir la rubrique « activités » puis « essais cliniques »
  - ☞ dans le menu déroulant sélectionner : « Essais cliniques – Obtention d'un numéro d'enregistrement ».

### 1.2.2 OBTENTION DU NUMERO DE DOSSIER INTERNE A L'AFSSAPS

Un numéro est attribué par l'unité des produits biologiques à effet thérapeutique (PBET) et la cellule sécurité et évaluation des produits sanguins labiles (SEPSL) à chaque dossier déposé.

La codification est différente pour chaque type de produit.

Ces références sont à rappeler lors de tout échange avec l'Afssaps.

#### **Information sur le numéro Eudract :**

Le numéro Eudract est un numéro européen attribué à chaque recherche réalisée au sein de la communauté européenne **portant sur un médicament expérimental**. Ce numéro permet ensuite d'enregistrer et suivre cet essai dans la banque de données européennes Eudract.

Aussi pour les recherches ne portant pas sur un médicament expérimental (comme c'est le cas pour les préparations de thérapie cellulaire, les tissus, les organes et les produits sanguins labiles) il n'est pas nécessaire d'obtenir un numéro Eudract.

Remarque : si vous disposez déjà d'un numéro Eudract (demandé par erreur) vous pouvez le conserver mais l'enregistrement de votre essai dans la banque de données Eudract ne sera pas validé par l'Afssaps.

<sup>1</sup> IDRCB : Identifiant de Recherche et Collections Biologiques

## 1.3 DEMANDE D'AUTORISATION D'ESSAI CLINIQUE (AEC) A L'AFSSAPS

### 1.3.1 MODALITES DE SOUMISSION DU DOSSIER A L'AFSSAPS

Les modalités de dépôt du dossier à l'Afssaps sont détaillées ci-dessous :

#### **Pour une demande d'autorisation de recherche biomédicale portant sur une préparation de thérapie cellulaire, tissus, organes :**

Il est recommandé d'envoyer le dossier dans un format électronique (mail ou CD-ROM) accompagné de deux exemplaires « papier » (un exemplaire destiné à l'archivage, l'autre destiné à la reprographie pour diffusion aux évaluateurs et experts en charge du dossier).

Afin de faciliter la recevabilité du dossier une proposition d'organisation et numérotation des documents figure en annexe 2 de cet avis aux promoteurs.

Dépôt du dossier par mail	<a href="mailto:aec.pbet@afssaps.sante.fr">aec.pbet@afssaps.sante.fr</a> <b>Objet du mail</b> : constitué du nom du promoteur et du numéro d'enregistrement (N°IDRCB, Cf. §1.2.1). <b>Pièces jointes</b> : en format Word ou PDF. Si la taille du mail est supérieure à 10 Mo : envoyer le dossier en plusieurs fois en numérotant les mails (mail N/N).
Dépôt du dossier par voie postale	AFSSAPS DEMEB / DEPB <b>Unité des produits biologiques à effet thérapeutique</b> 143/147 BD ANATOLE FRANCE 93285 SAINT-DENIS CEDEX

#### **Pour une demande d'autorisation de recherche biomédicale portant sur des produits sanguins labiles**

Il est recommandé d'envoyer le dossier dans un format électronique (mail ou CD-ROM) accompagné de deux exemplaires « papier » (un exemplaire destiné à l'archivage, l'autre destiné à la reprographie pour diffusion aux évaluateurs et experts en charge du dossier).

Afin de faciliter la recevabilité du dossier une proposition d'organisation et numérotation des documents figure en annexe 2 de cet avis aux promoteurs.

Dépôt du dossier par mail	<a href="mailto:aec.pbet@afssaps.sante.fr">aec.pbet@afssaps.sante.fr</a> <b>Objet du mail</b> : constitué du nom du promoteur et numéro de l'essai (N°IDRCB, Cf. §1.2.1). <b>Pièces jointes</b> : en format Word ou PDF. Si la taille du mail est supérieure à 10 Mo : envoyer le dossier en plusieurs fois en numérotant les mails (mail N/N)
Dépôt du dossier par voie postale	AFSSAPS DEMEB / DEPB <b>Cellule sécurité et évaluation des produits sanguins labiles</b> 143/147 BD ANATOLE FRANCE 93285 SAINT-DENIS CEDEX

#### **Chronologie de dépôt des dossiers à l'Afssaps et au CPP**

A titre d'information, nous rappelons que le dossier de demande d'AEC peut être déposé à l'Afssaps :

- avant la demande d'avis au CPP
- parallèlement à la demande d'avis au CPP
- après avoir obtenu l'avis du CPP

## 1.3.2 CONTENU ET PRESENTATION DU DOSSIER

### 1.3.2.1 CONTENU

Le dossier de demande d'AEC comporte 4 parties et des pièces jointes.

#### 1.3.2.1.1 Les quatre parties

- ❖ Partie 1 : le dossier administratif
- ❖ Partie 2 : le dossier sur la recherche biomédicale
- ❖ Partie 3 : le ou les dossier(s) techniques(s) relatif(s) aux produits utilisés dans la recherche : ce dossier peut être **complet ou simplifié** (cf. § 1.3.2.1.4)
- ❖ Partie 4 : la copie de l'avis final du CPP si disponible

Remarque :

- Concernant le dossier technique : un dossier technique doit être versé **pour chaque produit sur lequel porte la recherche**, ainsi que, le cas échéant, pour tout autre produit dont l'utilisation ou l'étude est prévue dans le cadre de la recherche tel que, par exemple, un dispositif médical, un médicament ou un placebo. Dans ce cas, la documentation à fournir est celle prévue dans les arrêtés relatifs à la demande d'autorisation de recherche biomédicale de ces produits.
- Concernant l'avis final du CPP (partie 4) : si seul un courrier intermédiaire du CPP est disponible au moment du dépôt du dossier de demande d'autorisation, il est fortement recommandé d'en transmettre une copie à l'Afssaps.

#### 1.3.2.1.2 Les pièces à joindre au dossier

Les pièces à joindre au dossier de demande d'autorisation de recherche biomédicale sont des éléments pris en compte lors de l'examen de la recevabilité du dossier, lorsque ces pièces sont requises.

Il s'agit de :

- ① La déclaration relative à la constitution d'une collection d'échantillons biologiques
- ② Une demande d'attestation en vue de l'importation d'un (de) médicament(s) nécessaire(s) à la recherche, après obtention de l'autorisation de recherche biomédicale

#### **① Déclaration relative à la constitution d'une collection d'échantillons biologiques :**

On entend par « collection d'échantillons biologiques (CEB) humains » : la réunion, à des fins scientifiques, de prélèvements biologiques effectués sur un groupe de personnes identifiées et sélectionnées en fonction des caractéristiques cliniques ou biologiques d'un ou plusieurs membres du groupe, ainsi que des dérivés de ces prélèvements.

Lorsqu'une CEB humains est constituée pour les besoins d'une recherche biomédicale, cette collection doit être déclarée à l'Afssaps.

Il convient de rappeler que la constitution de la CEB ne fait pas l'objet d'une autorisation par l'Afssaps mais uniquement d'une déclaration jointe au dossier de demande d'autorisation de recherche biomédicale.

Toutefois, à l'issue de la recherche biomédicale, si la CEB est utilisée à des fins scientifiques, **l'organisme qui en assure la conservation** doit, au préalable, la déclarer (cf. tableau de l'annexe 2) :

- à la fois **au ministre chargé de la recherche** et au directeur de **l'agence régionale de l'hospitalisation** territorialement compétente si l'organisme est un établissement de santé,
- uniquement **auprès du ministre chargé de la recherche** pour les autres organismes.

Les organismes responsables de la CEB soumettent concomitamment leur projet de déclaration à l'avis préalable d'un CPP (cf. article R.1123-21 du code de la santé publique).

**Un formulaire de déclaration de CEB est disponible sur le site internet de l'Afssaps :**  
[http://www.afssaps.fr/Activites/Essais-cliniques/EC-Medicaments-et-produits-biologiques-Formulaires-modeles-a-telecharger/\(offset\)/7](http://www.afssaps.fr/Activites/Essais-cliniques/EC-Medicaments-et-produits-biologiques-Formulaires-modeles-a-telecharger/(offset)/7)

#### **② Attestation en vue de l'importation de médicaments nécessaires à la recherche**

Si la recherche prévoit d'utiliser ou d'étudier un médicament et que le promoteur souhaite importer ce médicament nécessaire à la réalisation de la recherche une fois celle-ci autorisée par l'Afssaps : il doit alors déposer une demande d'attestation en vue de l'importation de médicaments.

**Le formulaire de demande d'attestation est disponible sur le site internet de l'Afssaps :**  
[http://www.afssaps.fr/Activites/Essais-cliniques/EC-Medicaments-et-produits-biologiques-Formulaires-modeles-a-telecharger/\(offset\)/7](http://www.afssaps.fr/Activites/Essais-cliniques/EC-Medicaments-et-produits-biologiques-Formulaires-modeles-a-telecharger/(offset)/7)

Si le responsable de l'importation souhaite importer des médicaments nécessaires à la réalisation de la recherche préalablement à l'obtention de l'autorisation de recherche biomédicale, il peut alors solliciter auprès de l'Afssaps une autorisation d'importation (cf. § 1.3.2.1.3 ci-dessous).

### 1.3.2.1.3 Importation d'un produit nécessaire à la recherche

Produit	Importation AVANT l'obtention de l'AEC	Importation APRES l'obtention de l'AEC
<b>Médicament</b>	Si le demandeur souhaite importer un médicament nécessaire à la recherche, avant d'obtenir l'autorisation de recherche biomédicale il doit déposer une demande d'autorisation d'importation auprès de l'Unité autorisations d'importation de la direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques (DEMEB) de l'Afssaps (formulaire disponible sur le site internet de l'Afssaps / Infos pratiques formulaires & avis / médicaments : <a href="http://afssaps.sante.fr/pdf/3/impopor.pdf">http://afssaps.sante.fr/pdf/3/impopor.pdf</a> ).	Si le demandeur souhaite importer un médicament nécessaire à la recherche après l'obtention de l'autorisation de recherche biomédicale, il doit joindre au dossier de demande d'autorisation de recherche un formulaire de demande d'attestation dûment rempli (cf. §1.3.2.1.2 précédent).
<b>Préparation de thérapie cellulaire</b>	Conformément à l'article L.1245-5 du code de la santé publique, l'importation de cellules ou de préparation de thérapie cellulaire est soumise à autorisation de l'Afssaps. Les éléments à fournir dans le dossier de demande d'autorisation d'activité d'importation figure dans l'arrêté du 28 octobre 2008 fixant le contenu des dossiers d'autorisation et de déclaration d'importation et d'exportation des tissus, de leurs dérivés, des cellules et des préparations de thérapie cellulaire (publié au JORF n°0264 du 13 novembre 2008).	Comme indiqué à l'article L.1245-4 du code de la santé publique, l'autorisation de recherche biomédicale <b>vaut autorisation d'importation</b> de la préparation de thérapie cellulaire.
<b>Tissu</b>	Conformément à l'article L.1245-5 du code de la santé publique, l'importation de tissu est soumise à autorisation de l'Afssaps. Les éléments à fournir dans le dossier de demande d'autorisation d'activité d'importation figure dans l'arrêté du 28 octobre 2008 fixant le contenu des dossiers d'autorisation et de déclaration d'importation et d'exportation des tissus, de leurs dérivés, des cellules et des préparations de thérapie cellulaire (publié au JORF n°0264 du 13 novembre 2008).	
<b>Produit sanguin labile</b>	L'importation d'un produit sanguin labile est subordonnée à une <u>autorisation délivrée par l'Afssaps</u> conformément à l'article L.1221-12 du code de la santé publique. Les éléments devant figurer dans la demande d'autorisation d'importation sont listés à l'article D.1221-61 du code de la santé publique (décret n° 2006-215 du 22 février 2006 publié au Journal Officiel du 24 février 2006).	

#### 1.3.2.1.4 Dossier technique simplifié

Dans certains cas, décrits ci-dessous, le promoteur a la possibilité de déposer un dossier technique simplifié. Les documents à fournir dans chaque cas sont détaillés dans l'annexe 3 de cet avis aux promoteurs.

##### **Recherche biomédicale portant sur une préparation de thérapie cellulaire**

Le promoteur peut transmettre un dossier technique simplifié dans les cas suivants :

- lorsque la préparation de thérapie cellulaire **bénéficie d'une autorisation** mentionnée à l'article L.1243-5 du code de la santé publique en France et qu'elle est utilisée dans les mêmes conditions que celles définies dans cette autorisation. Si tel n'est pas le cas, il doit fournir des informations complémentaires à cette autorisation ;
- lorsque ce même promoteur **a déjà soumis à l'Afssaps le dossier technique** de la préparation de thérapie cellulaire lors d'une précédente recherche portant sur la même préparation de thérapie cellulaire ;
- lorsque le dossier technique de la préparation de thérapie cellulaire **figure dans une précédente demande d'autorisation** de recherche biomédicale soumise par un tiers, et que le promoteur a obtenu l'accord du propriétaire des données concernées pour les utiliser ;
- lorsque le dossier technique concerne **le placebo**, si la recherche prévoit d'en utiliser un.

##### **Recherche biomédicale portant sur un tissu ou un organe**

Le promoteur peut transmettre un dossier technique simplifié dans les cas suivants :

- lorsque le tissu, tel qu'il est préparé, **bénéficie d'une autorisation** mentionnée à l'article L.1243-5 du code de la santé publique en France et qu'il est utilisé dans les mêmes conditions que celles définies dans cette autorisation. Si tel n'est pas le cas, il doit fournir des informations complémentaires à cette autorisation ;
- lorsque l'organe est utilisé et conservé dans des conditions faisant l'objet d'un consensus scientifique ;
- lorsque le promoteur **a déjà soumis à l'Afssaps le dossier technique** du tissu ou de l'organe lors d'une précédente recherche portant sur ce tissu ou cet organe préparé ou conservé selon le même procédé ;
- lorsque le dossier technique du tissu ou de l'organe **figure dans une précédente demande d'autorisation** de recherche biomédicale soumise par un tiers, et que le promoteur a obtenu l'accord du propriétaire des données concernées.

##### **Recherche biomédicale portant sur un produit sanguin labile**

Il n'y a pas de dossier technique simplifié dans le cas des produits sanguins labiles, néanmoins :

- 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'Afssaps après évaluation, **le promoteur peut se référer aux données du dossier correspondant, précédemment soumises à l'évaluation de l'Afssaps** et transmet, le cas échéant, toute nouvelle donnée disponible depuis cette précédente demande.
- Lorsque le dossier technique sur lequel porte la recherche figure dans une précédente demande d'autorisation de recherche transmise à l'Afssaps 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'Afssaps les éléments suivants :
  - une **autorisation du propriétaire des données** contenues dans ce dossier technique préexistant permettant à l'Afssaps de s'y référer lors de l'instruction de la nouvelle demande d'autorisation ;
  - 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.

### 1.3.2.2 LANGUE

Certains éléments du dossier de demande d'autorisation de recherche biomédicale adressé à l'Afssaps doivent impérativement être rédigés en français :

- le résumé du protocole ;
- le formulaire pré-rempli de demande d'attestation en vue d'une importation après l'obtention de l'autorisation de recherche biomédicale, le cas échéant ;

Les autres éléments constitutifs du dossier de demande d'autorisation de recherche biomédicale adressé à l'Afssaps peuvent être rédigés en français ou en anglais.

Le non respect de ces exigences constitue un motif de non recevabilité.

## 1.4 INSTRUCTION DU DOSSIER PAR L'AFSSAPS

L'évaluation du dossier par l'Afssaps comporte :

- ❖ sa recevabilité technico-réglementaire,
- ❖ son évaluation technique notamment sur les aspects relatifs à la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit.

Les étapes d'examen de la recevabilité technico-réglementaire et d'évaluation technique sont initiées simultanément au jour désigné J1, correspondant à la date de réception d'un dossier, réputé complet, à l'Afssaps.

### 1.4.1 RECEVABILITE TECHNICO-REGLEMENTAIRE DE LA DEMANDE / ACCUSE DE RECEPTION ET DE RECEVABILITE

#### 1.4.1.1 RECEVABILITE DE LA DEMANDE

La recevabilité d'un dossier est examinée dans les 10 jours ouvrés qui suivent le jour de réception du dossier.

Le délai d'examen de la recevabilité est inclus dans le délai d'évaluation imparti à l'Afssaps.

Les points examinés sont les suivants :

- l'adéquation des pièces fournies nécessaires à l'évaluation scientifique avec :
  - le type de produit ;
  - le type de dossier (ex : dossier simplifié) ;
- la présence des pièces administratives requises par les textes législatifs et réglementaires ;
- le respect des consignes relatives à la langue à utiliser ;

#### 1.4.1.2 ACCUSE DE RECEPTION ET NOTIFICATION DE LA RECEVABILITE TECHNICO-REGLEMENTAIRE DU DOSSIER

L'Afssaps accuse réception de toute demande d'autorisation de recherche biomédicale qui lui est adressée, par un courrier qui précise également si la demande est recevable ou non.

Remarque : ce courrier est adressé par télécopie ou par voie postale.

#### Dossier recevable

Si la demande s'avère recevable, ce courrier confirme que la date de début d'évaluation du dossier (J1) correspond bien au jour de réception du dossier et précise la date à laquelle, à défaut d'une réponse positive ou négative de l'Afssaps formalisée par un courrier, la recherche est réputée refusée.

#### Dossier non recevable

Si le dossier n'est pas recevable, le demandeur est informé des motifs de non-recevabilité et est invité à transmettre les pièces manquantes dans un délai fixé par l'agence.

Dans l'attente de la transmission des documents manquants, l'évaluation technique est stoppée.

La procédure d'évaluation du dossier complété par le demandeur débutera à un nouveau J1 correspondant à la date de réception du dossier réputé complet et un nouveau courrier sera adressé au demandeur pour l'informer de la recevabilité ou non du dossier complété.

Remarque : lors de la transmission des pièces manquantes, le demandeur devra préciser la référence interne à l'Afssaps en plus du numéro d'enregistrement (IDRCB) de l'essai.

## Attention

Il est important de noter que :

- les avis de réception émis par les services postaux ;
- les avis de réception délivrés à des coursiers par l'accueil de l'Afssaps ;
- les notifications de réception de courriels, générées automatiquement par les messageries électroniques, ne font pas office d'accusé de réception et de recevabilité de la demande d'autorisation de recherche biomédicale au sens de l'article R. 1125-8 du code de la santé publique et 19 de la loi n° 2000-321 du 12 avril 2000 relative au droits des citoyens dans leurs relations avec les administrations.

## **1.4.2 ÉVALUATION DES DOSSIERS PAR L'AFSSAPS**

### **1.4.2.1 ORGANISATION**

L'évaluation technique des dossiers repose sur :

- une évaluation interne qui s'appuie sur :
  - des évaluateurs dédiés du DEPB (département de l'évaluation des produits biologiques)<sup>2</sup> :
    - au sein de l'unité des produits biologiques à effet thérapeutique (pour les essais portant sur les préparations de thérapie cellulaire, tissus, organes),
    - au sein de la cellule sécurité et évaluation des produits sanguins labiles (pour les essais portant sur les produits sanguins labiles)
  - des évaluateurs dédiés au sein d'autres départements de la DEMEB<sup>3</sup> ou d'autres directions de l'Afssaps (direction de l'inspection des établissements, directions des laboratoires et contrôle, direction de l'évaluation des dispositifs médicaux, ...)
- une évaluation externe qui s'appuie sur :
  - des rapporteurs externes<sup>4</sup>,
  - la saisine de groupes d'experts tels que :
    - le groupe d'experts sur les recherches biomédicales portant sur des produits de thérapie cellulaire (GTTC)
    - le groupe d'experts pour l'évaluation des produits sanguins labiles (GTE-PSL)
    - le groupe d'experts sur la sécurité virale des produits de santé (GTSV)
    - des groupes ad hoc pour les recherches portant sur les tissus et organes.

Remarque : pour les recherches portant sur les préparations de thérapie cellulaire, la saisine du GTTC est obligatoire (article R.1125-9 du code de la santé publique). Pour les recherches portant sur les autres produits biologiques (tissus, organes, produits sanguins labiles) le passage devant un groupe d'expert n'est pas systématique. Des groupes ad-hoc peuvent être organisés avec des rapporteurs externes et internes selon la problématique des demandes.

### **1.4.2.2 CALENDRIER DE L'INSTRUCTION DU DOSSIER**

#### **1.4.2.2.1 Délais d'évaluation**

Le délai de traitement d'une demande d'autorisation par l'Afssaps couvre :

- la période d'évaluation de la recevabilité du dossier,
- l'évaluation technique du dossier,
- le délai de réponse du promoteur aux questions que l'Afssaps pourrait être amenée à formuler,
- le délai de recevabilité et d'évaluation de ces réponses,
- la notification de la décision.

#### **1.4.2.2.2 Durée de l'évaluation**

Les recherches biomédicales portant sur les préparations de thérapie cellulaire, les tissus, les organes, les produits sanguins labiles sont soumises à autorisation expresse. Le silence gardé par l'Afssaps, à l'expiration du délai d'instruction de la demande, vaut refus.

<sup>2</sup> Le département de l'évaluation des produits biologiques (DEPB) appartient à la Direction de l'évaluation des médicaments et produits biologiques (DEMEB)

<sup>3</sup> Direction de l'évaluation des médicaments et produits biologiques

<sup>4</sup> Ces experts sont indépendants et soumis à déclaration publique d'intérêt comme les experts membres des groupes.

Le délai d'instruction des demandes d'autorisation portant sur ces produits est de 90 jours à compter de la date de réception du dossier complet (J1).

Pour les préparations de thérapie cellulaire, la saisine du groupe d'experts est obligatoire, aussi si l'Afssaps l'estime nécessaire, le délai initial de 90 jours peut être porté à 180 jours et le promoteur en est alors informé (article R.1125-10).

### 1.4.2.3 OBJET DE L'EVALUATION TECHNIQUE

L'évaluation technique menée par l'Afssaps porte notamment sur :

- la qualité des produits administrés dans le cadre de l'essai,
- le procédé de préparation du produit,
- les données non cliniques,
- les données cliniques,
- le protocole de l'essai,
- les données sur le lieu de préparation, conservation, distribution et cession pour les préparations de thérapie cellulaire,

L'évaluation vise à s'assurer de la sécurité des personnes susceptibles de se prêter à l'essai, au vu, notamment :

- des données documentant la qualité du ou des produits sur lesquels porte la recherche et leur sécurité d'emploi (données non cliniques et cliniques) et des données documentant la qualité et la sécurité d'emploi des autres produits utilisés ;
- des conditions d'utilisation des autres produits utilisés dans le cadre de la recherche, telles que fixées par le protocole de l'essai ;
- des modalités prévues pour le suivi des personnes.

Ainsi, l'évaluation du protocole, tenant compte des données disponibles sur le(s) produit(s) utilisé(s), porte principalement sur le choix de dose, les critères d'inclusion et de non inclusion, les modalités de surveillance des personnes, les critères d'arrêt du traitement et de l'essai, la conformité de certaines parties du protocole aux éléments de l'autorisation si le produit dispose d'une autorisation (modalités d'utilisation, critères d'inclusion, précautions d'emploi...), qu'il s'agisse du produit sur lequel porte la recherche ou du produit de référence. L'évaluation porte également sur les modalités de déclaration des effets indésirables et la nécessité éventuelle de constituer un comité de surveillance indépendant.

Les modalités de l'évaluation menée par l'Afssaps dépendent de la nature du dossier soumis et de la phase de l'essai. Elle est focalisée sur l'essai clinique concerné et, dans ce cadre, sur les points de sécurité. Elle peut prendre en compte dans son évaluation l'expérience issue de l'évaluation d'essais cliniques similaires ou de produits de la même catégorie par exemple.

### 1.4.2.4 DEMANDES D'INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES / OBJECTIONS MOTIVEES

Au cours de l'évaluation du dossier, l'Afssaps peut :

- requérir auprès du demandeur des informations complémentaires qu'elle estime nécessaire pour se prononcer sur la demande d'autorisation
- requérir que des consultations, ou études particulières soient réalisés
- notifier au demandeur ses objections motivées à la mise en œuvre de la recherche

Ceci se traduit par l'envoi :

- d'un courrier dans lequel figure, sous forme de **questions ou de recommandations**, des demandes d'informations complémentaires, des demandes de réalisation de consultation ou d'études particulières, ou
- d'un courrier indiquant les objections motivées de l'Afssaps à la mise en œuvre de l'essai.

#### **Délai :**

Ce courrier est transmis au plus tard au 60<sup>e</sup> jour de la procédure (dit « J60 »).

L'Afssaps fixe, dans ce courrier, un délai au demandeur pour adresser les informations complémentaires demandées, son projet modifié, ou son argumentaire.

Ce délai ne suspend pas celui dont dispose l'Afssaps pour se prononcer sur la demande d'autorisation.

### **Les questions :**

Une réponse satisfaisante aux questions posées par l'Afssaps est nécessaire pour l'obtention d'une autorisation.

### **Les recommandations :**

Il s'agit de commentaires, clarifications ou recommandations, qui ne remettent pas en cause la sécurité des patients, mais visent à améliorer le protocole en vue de crédibiliser les résultats qui pourront en être tirés, notamment lors d'une future demande d'autorisation du produit (procédé cellulaire ou tissulaire, enregistrement de PSL).

**Le promoteur est libre d'en tenir compte ou non pour l'essai concerné mais il est fortement invité à en tenir compte lors de la soumission ultérieure d'autres demandes d'autorisations de recherche biomédicale.**

#### **1.4.2.5 REPONSES DU PROMOTEUR**

Compte tenu de la durée réglementaire de l'évaluation, le délai laissé au promoteur pour répondre aux questions de l'Afssaps n'excèdera pas **un à trois mois**. Ce délai court à compter de la date de réception par le demandeur du courrier de l'Afssaps.

Si le demandeur estime qu'il ne sera pas en mesure de produire les éléments demandés dans le délai imparti par l'Afssaps, il a la possibilité **de retirer sa demande** et de redéposer son dossier ultérieurement avec les réponses intégrées (cf. § 1.4.2.6).

Si le demandeur ne produit pas l'ensemble des éléments demandés dans le délai imparti par l'Afssaps, la demande d'autorisation est réputée rejetée.

#### **1.4.2.6 RETRAIT DE LA DEMANDE D'AUTORISATION PAR LE DEMANDEUR**

Au cours de l'évaluation de son dossier de demande d'autorisation de recherche biomédicale par l'Afssaps, le demandeur a la faculté de retirer sa demande lorsque, à titre d'exemple :

- il se trouve dans l'impossibilité de produire les éléments demandés dans le délai imparti par l'Afssaps,
- en cas d'arrêt temporaire d'une recherche qui aurait déjà débuté dans un autre pays et dont la demande d'autorisation de recherche biomédicale déposée en France serait en cours d'instruction auprès de l'Afssaps, ou
- en cas de non mise en place de l'essai en France.

Il en informe alors l'Afssaps dès que possible, en précisant le cas échéant, les motifs de ce retrait.

#### **Remarque :**

Dans le cas où le demandeur retire sa demande car il ne peut répondre aux questions de l'Afssaps dans le délai qui lui est imparti, le retrait de la demande d'autorisation auprès de l'Afssaps n'implique pas nécessairement le retrait de la demande d'avis déposée auprès d'un CPP.

#### **1.4.2.7 NOUVELLE SOUMISSION D'UNE DEMANDE PREALABLEMENT RETIREE**

Suite à un retrait de demande d'autorisation de recherche biomédicale, le demandeur peut soumettre à nouveau celle-ci ultérieurement. Il utilise alors le même numéro d'enregistrement que celui initialement attribué pour l'essai, complété par une lettre (A en cas de 1<sup>ère</sup> resoumission, B en cas de 2<sup>ème</sup> resoumission et ainsi de suite).

Exemple : 2006-A00517-44-A

## 1.5 DECISION DE L'AFSSAPS

### 1.5.1 AUTORISATION DE RECHERCHE BIOMEDICALE

#### 1.5.1.1 VALIDITE DE L'AUTORISATION DE RECHERCHE BIOMEDICALE

##### **Durée de validité**

L'autorisation d'essai clinique délivrée par l'Afssaps vaut pour toute la durée de la recherche.

Ceci s'applique sous réserve qu'aucune modification et qu'aucun fait nouveau, survenant une fois la recherche autorisée, ne viennent remettre en cause l'autorisation de recherche biomédicale initialement délivrée par l'Afssaps.

##### **Caducité / Prorogation / Déclaration de début de recherche**

L'autorisation d'essai clinique devient caduque dans un délai d'un an suivant sa date de délivrance (quelle que soit la date d'avis favorable du CPP) si l'essai n'a pas débuté en France dans ce délai.

Toutefois, avant l'expiration du délai d'un an, le demandeur peut solliciter auprès de l'Afssaps la prorogation de la validité de l'autorisation, sur présentation d'une justification. Cette demande doit être adressée dans un délai de 2 mois avant la date de caducité de l'autorisation de recherche biomédicale.

Pour mémoire, le début de la recherche correspond à la date de la signature du consentement par la première personne qui s'y prête en France. **Cette date effective de début de l'essai doit être déclarée à l'Afssaps.**

Il est important de noter qu'en l'absence de déclaration à l'Afssaps de la date effective de début de la recherche, l'Afssaps considèrera que la recherche n'a pas débuté et l'autorisation deviendra caduque dans le délai d'un an suivant son obtention.

#### 1.5.1.2 PORTEE DE L'AUTORISATION DE RECHERCHE BIOMEDICALE

##### **Ce que l'autorisation vise**

La décision délivrée par l'Afssaps autorise la mise en œuvre de l'essai clinique, sous réserve qu'un avis favorable ait été délivré par un CPP.

Pour les préparations de thérapie cellulaire :

L'autorisation d'essai clinique délivrée par l'Afssaps vaut également, pour cette recherche :

- autorisation des lieux de prélèvement, de conservation, de préparation et d'administration de ces préparations,
- autorisation d'importation et d'exportation de ces préparations,
- autorisation selon les dispositions de l'article L. 1121-13 (« autorisation de lieu de recherche »).

Pour les tissus et organes d'origine humaine, produits sanguins labiles :

L'autorisation d'essai clinique délivrée par l'Afssaps vaut également autorisation selon les dispositions de l'article L. 1121-13 (« autorisation de lieu de recherche »).

##### **Ce que l'autorisation d'essai clinique ne vise pas**

Les points suivants doivent faire l'objet, pour certains d'entre eux, d'autorisations spécifiques (cette énumération n'est pas exhaustive) :

- Importation de médicaments nécessaires à la réalisation de la recherche avant obtention de l'autorisation de recherche biomédicale.
- Constitution de collections d'échantillons biologiques pour les seuls besoins de la recherche (cf. §1.3.2.1.2).

## 1.5.2 REFUS D'AUTORISATION D'ESSAI CLINIQUE ET VOIES DE RECOURS

### 1.5.2.1 MODALITES DE REFUS

Les recherches portant sur les préparations de thérapie cellulaire, les tissus, organes et produits sanguins labiles sont soumises à un régime d'autorisation expresse. Aussi, le silence gardé par l'Afssaps à l'issue du délai d'évaluation qui lui est imparti vaut refus d'autorisation.

Sur demande et dans le délai de recours contentieux, les motifs du refus sont adressés au demandeur par décision du Directeur général de l'Afssaps.

### 1.5.2.2 VOIES DE RECOURS

Le demandeur a la possibilité d'exercer un recours gracieux auprès du directeur général de l'Afssaps, et/ou un recours contentieux (juridictionnel) auprès du juge administratif.

#### **Recours gracieux**

En cas de refus d'autorisation de la recherche, le demandeur peut exercer un recours gracieux auprès du directeur général de l'Afssaps dans un délai de 2 mois suivant la notification de la décision<sup>5</sup>.

Attention : si le recours gracieux est effectué après l'expiration du délai de 2 mois suivant la notification de la décision, le promoteur ne pourra alors pas former de recours contentieux recevable contre ladite décision.

#### **Recours contentieux (recours juridictionnel)**

Si le demandeur souhaite contester le rejet de la demande d'autorisation de recherche biomédicale, un recours contentieux peut être engagé devant le juge administratif dans un délai de deux mois à compter de la date de notification de la décision au demandeur, ou à compter de la date de notification de la décision provoquée par le recours gracieux, le cas échéant.

## 1.5.3 DEMANDE D'INFORMATION / SUSPENSION / INTERDICTION

En application des dispositions de l'article L.1123-11 du code de la santé publique, l'Afssaps peut à tout moment après la délivrance de l'autorisation :

- solliciter auprès du demandeur **des informations complémentaires** sur la recherche ;
- en cas de risque pour la santé publique ou en cas d'absence de réponse du demandeur ou si l'Afssaps estime que les conditions dans lesquelles la recherche est mise en œuvre ne correspondent plus aux conditions indiquées dans la demande d'autorisation de recherche biomédicale ou ne respectent pas les dispositions législatives et réglementaires :
  - demander que des **modifications** soient apportées aux modalités de réalisation de la recherche, à tout document relatif à la recherche (cf. § 2.4.1.2) ;
  - **suspendre ou interdire** cette recherche.

Sauf en cas de risque imminent, une modification du protocole à la demande de l'Afssaps ou une décision de suspension ou d'interdiction ne peut intervenir qu'après que le promoteur a été mis à même de présenter ses observations.

<sup>5</sup> Il s'agit de la date de réception de la décision par le demandeur et non de la date figurant sur la décision

## 2 MODIFICATIONS DE L'ESSAI

---

### 2.1 INTRODUCTION

Seules les modifications substantielles apportées par rapport aux éléments du dossier de demande d'AEC déposé à l'Afssaps sont soumises à autorisation de l'Afssaps.

Ce chapitre renseigne sur les différents types de modifications susceptibles d'être apportées à la recherche :

- ❖ Les modifications apportées avant le commencement de la recherche ;
- ❖ Les modifications substantielles apportées après le commencement de la recherche :
  - modifications substantielles soumises pour autorisation à l'Afssaps,
  - modifications substantielles soumises pour information à l'Afssaps.
- ❖ les modifications introduites à la demande de l'Afssaps :
  - pendant la période d'évaluation de la demande d'autorisation de recherche biomédicale, conformément aux dispositions de l'article L.1123-8 du code de la santé publique,
  - après délivrance de l'autorisation de recherche biomédicale, conformément aux dispositions de l'article L.1123-11 du code de la santé publique.

### 2.2 MODIFICATIONS APORTEES PAR LE DEMANDEUR AVANT LE COMMENCEMENT DE LA RECHERCHE

#### 2.2.1 DEMANDE DE MODIFICATION DEPOSEE AVANT OBTENTION DE L'AUTORISATION DE RECHERCHE BIOMEDICALE

Pour rappel, l'article L.1123-9 du code de la santé publique précise «qu'après le commencement de la recherche<sup>6</sup>, toute modification substantielle de celle-ci à l'initiative du promoteur doit obtenir, préalablement à sa mise en œuvre, un avis favorable du comité et une autorisation de l'autorité compétente».

Ainsi, avant le début de la recherche et notamment pendant la période d'instruction de la demande d'autorisation de recherche, aucune demande d'autorisation de modification substantielle ne peut être déposée.

Cependant des demandes de modifications du dossier initial (prises à l'initiative du demandeur), pertinentes pour l'évaluation des bénéfices et des risques de la recherche et portant sur des éléments « substantiels » en terme de sécurité, peuvent faire suite par exemple à l'observation de faits nouveaux ou d'effets indésirables graves. Elles pourraient alors être considérées, à titre exceptionnel, comme équivalentes à des mesures urgentes de sécurité nécessitant d'apporter des modifications au dossier de demande d'autorisation.

Aussi ces demandes, qui doivent être pertinentes en terme de sécurité et justifiées par le demandeur, pourront faire l'objet d'une instruction par l'Afssaps.

Toutefois, selon leur nature et le moment de leur dépôt (par rapport à la date de dépôt du dossier de demande d'autorisation de recherche biomédicale), l'opportunité de les instruire en même temps que la demande initiale d'autorisation sera alors examinée par l'Afssaps au cas par cas.

L'Afssaps accusera réception de telles demandes et précisera alors, selon son appréciation :

- d'une part, si celles-ci sont recevables ou non ;
- d'autre part, concernant leur délai et modalités d'instruction :
  - si celles-ci pourront être instruites en même temps que la demande initiale d'autorisation de recherche biomédicale et dans le même délai que celle-ci ;
  - si le délai d'évaluation de la demande initiale d'autorisation de recherche biomédicale doit être prolongé. Cette prolongation n'excèdera alors pas la durée d'évaluation d'une demande de modification substantielle ;
  - si la demande de modification est telle qu'il sera considéré qu'un nouveau dossier de demande d'autorisation de recherche biomédicale, intégrant cette modification, doit être déposé. Le délai d'évaluation du nouveau dossier débutera au J1 correspondant à la date de réception de cette modification.

---

<sup>6</sup> Correspondant à la date d'inclusion de la première personne en France, à savoir la date de signature du formulaire de recueil du consentement

## 2.2.2 DEMANDE DE MODIFICATION DEPOSEE APRES OBTENTION DE L'AUTORISATION MAIS AVANT LE COMMENCEMENT DE LA RECHERCHE

L'Afssaps tolèrera que le promoteur soumette une demande de modification substantielle après obtention de l'autorisation de recherche biomédicale mais avant le début effectif de la recherche, si cette modification est substantielle.

## 2.3 MODIFICATIONS SUBSTANTIELLES

### 2.3.1 DEFINITION

Conformément aux dispositions de l'article R.1123-35 du code de la santé publique, les modifications substantielles sont celles qui ont un impact significatif sur tout aspect de la recherche, notamment sur les critères suivants :

- la protection des personnes, y compris à l'égard de leur sécurité,
- les conditions de validité de la recherche,
- le cas échéant, la qualité et la sécurité des produits utilisés dans le cadre de la recherche,
- l'interprétation des documents scientifiques qui viennent appuyer le déroulement de la recherche (notamment le protocole, la brochure pour l'investigateur ou le formulaire de demande d'autorisation d'essai),
- les modalités de conduite de la recherche.

Seules les modifications substantielles sont soumises à autorisation de l'Afssaps et/ou avis du CPP.

### 2.3.2 MODIFICATIONS SUBSTANTIELLES SOUMISES POUR AUTORISATION A L'AFSSAPS

Lors d'une demande de modification substantielle, l'Afssaps n'examine et n'autorise que les aspects relevant de sa compétence et non ceux relevant de la seule compétence des CPP.

Ainsi,

- si la modification substantielle relève de la compétence de l'Afssaps et des CPP : le promoteur doit solliciter à la fois une autorisation de modification substantielle (AMS) auprès de l'Afssaps et un avis auprès du CPP (ex : modification des critères d'inclusion ou de non inclusion).
- si la modification substantielle relève de la seule compétence de l'Afssaps : le promoteur informe le CPP du fait que des modifications ont été apportées sur tel ou tel aspect, dès que l'autorisation de l'Afssaps est acquise (ex : modifications relatives à la qualité du produit sur lequel porte la recherche, ou concernant son procédé de préparation).

A noter que les aspects ne relevant que de la compétence du CPP sont adressés pour information à l'Afssaps dès que l'avis du CPP est acquis.

#### 2.3.2.1 CONTENU DU DOSSIER DE DEMANDE D'AUTORISATION DE MODIFICATION SUBSTANTIELLE

Le contenu du dossier de demande d'autorisation de modification substantielle comporte :

- le courrier de demande de modification substantielle, disponible sur le site internet de l'Afssaps, indiquant notamment :
  - le numéro d'enregistrement de la recherche,
  - le numéro de modification substantielle attribué par le promoteur,
  - les raisons ayant conduit le promoteur à qualifier la modification de substantielle ;
- le formulaire de demande de modification substantielle, disponible sur le site Internet de l'Afssaps ([www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr), rubrique «Essais cliniques») ;
- un tableau comparatif mettant en évidence les modifications substantielles apportées aux documents versés lors de la demande d'autorisation de recherche biomédicale ;
- le cas échéant, la version modifiée de ces documents, faisant apparaître explicitement dans le texte les modifications apportées et mentionnant la date et le numéro de la nouvelle version de ces documents ;
- les informations justifiant le bien fondé de la modification demandée, si elles ne sont pas déjà décrites dans le courrier de demande ou dans le formulaire de demande de modification substantielle, incluant notamment, le cas échéant, un résumé des nouvelles données, une évaluation actualisée des bénéfiques et des risques de la recherche et les conséquences éventuelles pour les personnes déjà incluses ainsi que pour l'interprétation des résultats de la recherche ;

## **A noter**

Une même demande d'autorisation de modification substantielle peut viser :

- ❖ plusieurs modifications concernant la même recherche ;
- ❖ ou une seule modification concernant plusieurs recherches portant sur le même produit et menées par le même promoteur ;
- ❖ ou plusieurs modifications concernant plusieurs recherches portant sur le même produit et menées par le même promoteur, à condition que ces modifications soient communes à chacune des recherches visées par la demande.

De telles situations doivent être précisées dans le courrier de demande et le formulaire de demande.

## **Langue**

Les documents constitutifs du dossier de demande d'autorisation de recherche biomédicale adressé à l'Afssaps peuvent être rédigés indifféremment en français ou en anglais, hormis les éléments du dossier qui doivent être impérativement rédigés en français (cf. § 1.3.2.2).

### **2.3.2.2 MODALITES DE SOUMISSION DU DOSSIER A L'AFSSAPS**

Le dossier de demande d'autorisation de modification substantielle est adressé à l'Afssaps par le demandeur (cf. « Définitions générales » de cet avis aux promoteurs).

Le dossier est adressé selon les mêmes modalités que la demande initiale d'autorisation de recherche biomédicale (cf. §1.3.1) :

- ❖ par voie électronique à l'adresse suivante : [aec.pbet@afssaps.sante.fr](mailto:aec.pbet@afssaps.sante.fr)
- ❖ par courrier postal ou coursier : joindre 2 exemplaires « papier » et 1 CD-ROM

## **Attention :**

Si le demandeur qui dépose la demande d'autorisation de modification substantielle n'est pas le même que celui qui a déposé le dossier de demande d'autorisation de recherche biomédicale : le changement de demandeur doit être **notifié par le nouveau demandeur dans le cadre d'une demande de modification substantielle** transmise à l'Afssaps et au CPP.

### **2.3.2.3 INSTRUCTION PAR L'AFSSAPS DES DOSSIERS DE DEMANDE D'AUTORISATION DE MODIFICATION SUBSTANTIELLE**

Les dossiers de demande d'autorisation de modification substantielle sont instruits de la même façon que les dossiers de demande d'autorisation de recherche biomédicale (cf. §1.4).

## **Délais d'évaluation**

Les modifications substantielles des recherches portant sur les préparations de thérapie cellulaire, les tissus, les organes et les produits sanguins labiles sont soumises à autorisation expresse. Aussi, le silence gardé par l'Afssaps, à l'expiration du délai d'instruction de la demande, vaut refus.

Le délai d'instruction de la demande est de 35 jours, mais peut être prolongé jusqu'à 60 jours, si l'Afssaps estime que des informations complémentaires, des consultations ou des études particulières sont nécessaires pour lui permettre de se prononcer sur la demande. Dans ce cas, l'Afssaps informe le promoteur de la prolongation du délai d'instruction et lui fixe un délai pour fournir les éventuelles informations demandées.

## **Communication entre l'Afssaps et le demandeur au cours de l'instruction du dossier**

### **❖ Demandes formulées par l'Afssaps**

L'Afssaps peut :

- requérir auprès du demandeur toute information complémentaire qu'elle estime nécessaire pour se prononcer sur la demande d'autorisation de modification substantielle ;
- requérir que des modifications soient apportées, notamment aux éléments versés dans le cadre de la demande d'autorisation de modification substantielle ;
- estimer que la demande de modification ne peut être acceptée, il informe de son intention le promoteur et lui fixe un délai pour présenter ses observations.

L'Afssaps fixe alors un délai au demandeur pour lui adresser, selon les cas, les informations complémentaires demandées, son projet modifié ou son argumentaire. Ce délai ne suspend pas celui dont dispose l'Afssaps pour se prononcer sur la demande d'autorisation de modification substantielle.

#### ❖ Réponses du demandeur

Si le demandeur ne produit pas les éléments demandés dans le délai imparti par l'Afssaps, la demande d'autorisation de modification substantielle est réputée rejetée.

Il est important de noter qu'en cas de demande d'informations complémentaires de l'Afssaps, le délai imparti au demandeur pour fournir ces informations court à compter de la date de réception par le demandeur du courrier de l'Afssaps.

#### 2.3.2.4 DECISION DE L'AFSSAPS

##### Autorisation de modification substantielle

Les modifications substantielles de recherches portant sur une préparation de thérapie cellulaire, un tissu, un organe, un produit sanguin labile sont autorisées par une décision **écrite** du directeur général de l'Afssaps.

Le silence gardé par l'Afssaps au terme du délai d'instruction de la demande vaut refus d'autorisation de la modification.

(Rappel : ce délai est de 35 jours à compter de la date de réception du dossier réputé complet ou de 60 jours si l'Afssaps demande des informations complémentaires, consultations ou études particulières.)

##### Refus d'autorisation de modification substantielle et voies de recours

Les modalités de refus d'autorisation par l'Afssaps et de recours contre cette décision sont identiques à celles décrites pour la demande d'autorisation de recherche biomédicale (cf. § 1.5.2).

#### 2.3.3 MODIFICATIONS SUBSTANTIELLES FAISANT SUITE A UN ARRET TEMPORAIRE DE LA RECHERCHE / UN FAIT NOUVEAU / UNE MESURE URGENTE DE SECURITE

##### 2.3.3.1 ARRET TEMPORAIRE DE LA RECHERCHE

L'arrêt temporaire d'un essai clinique consiste en :

- l'arrêt de l'inclusion de nouvelles personnes dans cet essai ;
- et/ou l'arrêt du traitement administré à tout ou partie des personnes déjà incluses dans l'essai.

Toute décision du promoteur d'interrompre temporairement la recherche doit faire l'objet :

- dans un premier temps et de manière immédiate, **d'une information de l'Afssaps et du CPP concerné**, de préférence par mail ou télécopie ;
- dans un second temps et dans un délai maximum de 15 jours calendaires suivant la date de cette interruption, **d'une demande de modification substantielle** concernant cet arrêt temporaire adressée pour autorisation à l'Afssaps et pour avis au CPP concerné.

La recherche ne peut reprendre qu'après autorisation de l'Afssaps et avis favorable du CPP.

##### 2.3.3.2 MODIFICATIONS CONSECUTIVES A UN FAIT NOUVEAU / MESURES URGENTES DE SECURITE

La survenue d'un fait nouveau peut entraîner, dans certains cas, la mise en place par le promoteur de mesures urgentes de sécurité afin de protéger les participants contre un danger immédiat. Le promoteur met en place ces mesures urgentes sans attendre l'autorisation de l'Afssaps.

Si la survenue du fait nouveau conduit à la mise en place de mesures urgentes de sécurité et à modifier la recherche, y compris en cas d'arrêt temporaire de celle-ci, le promoteur doit :

- informer **immédiatement** l'Afssaps et le CPP de ces faits nouveaux et des mesures prises, de préférence par mail ou télécopie ;
- dans un **délai maximum de 15 jours calendaires** suivant la mise en place des mesures urgentes, adresser à l'Afssaps une demande d'autorisation de modification substantielle et d'avis au CPP concerné

Si la survenue du fait nouveau conduit à l'arrêt définitif de la recherche, le promoteur en informe immédiatement l'Afssaps et le CPP concerné et leur adresse la déclaration de la fin de la recherche selon les modalités décrites dans la partie 4 « Fin de l'essai » de cet avis aux promoteurs.

## **2.3.4 MODIFICATIONS SUBSTANTIELLES TRANSMISES POUR INFORMATION A L'AFSSAPS**

Les modifications substantielles portant sur des aspects ne relevant pas de la compétence de l'Afssaps mais uniquement de celle du CPP, **sont transmises pour information à l'Afssaps par le promoteur**, après que le CPP a rendu son avis sur ces modifications.

## **2.3.5 MODIFICATIONS NON SUBSTANTIELLES**

Les modifications non substantielles sont celles qui n'ont pas d'impact significatif sur quelque aspect de la recherche que ce soit.

Ces modifications ne sont pas à soumettre à l'Afssaps, ni pour autorisation, ni pour information.

Elles doivent néanmoins être documentées. En cas d'inspection, elles doivent être tenues à disposition auprès du promoteur et/ou sur les lieux de recherche (pour les modifications qui les concernent).

## **2.4 MODIFICATIONS APORTEES A LA DEMANDE DE L'AFSSAPS**

Les modifications demandées par l'Afssaps ne relèvent pas des dispositions de l'article L.1123-9 du code de la santé publique mais des dispositions des articles L.1123-8 et L.1123-11 du code de la santé publique.

### **2.4.1.1 MODIFICATIONS DEMANDEES PAR L'AFSSAPS PENDANT LA PERIODE D'EVALUATION DE LA DEMANDE D'AEC**

De telles modifications sont envisagées au § 2.2.1 de cet avis aux promoteurs.

### **2.4.1.2 MODIFICATIONS DEMANDEES PAR L'AFSSAPS APRES DELIVRANCE DE L'AEC**

Conformément aux dispositions de l'article L.1123-11 du code de la santé publique, en cas de risque pour la santé publique ou en cas d'absence de réponse du promoteur à une demande de l'Afssaps ou si l'Afssaps estime que les conditions dans lesquelles la recherche est mise en œuvre ne correspondent plus aux conditions indiquées dans la demande d'autorisation de recherche biomédicale ou ne respectent pas les dispositions législatives et réglementaires, l'Afssaps peut à tout moment demander que des modifications soient apportées aux modalités de réalisation de la recherche et à tout document relatif à la recherche (tel que le protocole de la recherche par exemple).

Sauf en cas de risque imminent, le demandeur dispose d'un délai d'une semaine pour présenter ses observations à compter, soit de la réception de la demande de modification du protocole, soit de la décision de suspension ou d'interdiction.

De telles modifications ne font pas l'objet d'une demande de modification substantielle. Cependant, il est recommandé au demandeur de les transmettre, pour information, au CPP concerné.

## 3 VIGILANCE

---

### 3.1 DEFINITIONS

#### 3.1.1 DEFINITIONS APPLICABLES AUX PREPARATIONS DE THERAPIE CELLULAIRE DANS LE CADRE D'UNE RBM

*Article R.1123-39 du Code de la santé publique (décret 2006-477 du 26 avril 2006 relatif aux recherches biomédicales)*

##### **Événement indésirable**

Toute manifestation nocive survenant chez une personne qui se prête à une recherche biomédicale que cette manifestation soit liée ou non à la recherche ou au produit sur lequel porte cette recherche.

##### **Effet indésirable d'une préparation de thérapie cellulaire sur laquelle porte la recherche :**

Toute réaction nocive et non désirée à un médicament expérimental quelle que soit la dose administrée. Cette définition est également applicable aux préparations de thérapie cellulaire.

##### **Effet indésirable inattendu :**

Tout effet indésirable du produit dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne concorde pas avec les informations figurant dans les dossiers mentionnés aux articles R. 1123-20 et R. 1123-30 (i.e. dossier de demande d'AEC).

##### **Événement ou effet indésirable grave :**

Tout événement ou effet indésirable qui entraîne la mort, met en danger la vie de la personne qui se prête à la recherche, nécessite une hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation, provoque une incapacité ou un handicap importants ou durables, ou bien se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale, et s'agissant du médicament, quelle que soit la dose administrée.

#### 3.1.2 DEFINITIONS APPLICABLES AUX TISSUS, ORGANES DANS LE CADRE D'UNE RBM

*Article R.1123-39 du Code de la santé publique (décret 2006-477 du 26 avril 2006 relatif aux recherches biomédicales)*

##### **Événement indésirable :**

Toute manifestation nocive survenant chez une personne qui se prête à une recherche biomédicale que cette manifestation soit liée ou non à la recherche ou au produit sur lequel porte cette recherche.

*Article R.1211-31 du Code de la santé publique (décret n°2003-1206 du 12 décembre 2003 relatif à la biovigilance)*

##### **Effet indésirable**

Réaction nocive survenant chez un patient, un donneur vivant ou un receveur, liée ou susceptible d'être liée à un produit ou à une activité mentionnés aux articles R. 1211-29 et R. 1211-30 du code de la santé publique.

##### **Effet indésirable grave**

Effet indésirable susceptible d'entraîner la mort ou de mettre la vie en danger, d'entraîner une invalidité ou une incapacité, ou de provoquer ou de prolonger une hospitalisation ou tout autre état morbide, ou susceptible de se reproduire chez un ou plusieurs patients, donneurs vivants ou receveurs.

##### **Incident**

Incident lié aux activités mentionnées au 1° de l'article R. 1211-30, dû à un accident ou à une erreur, susceptible d'entraîner un effet indésirable chez le patient, le donneur vivant ou le receveur.

##### **Incident grave**

Incident susceptible d'entraîner des effets indésirables graves.

### 3.1.3 DEFINITIONS APPLICABLES AUX PRODUITS SANGUINS LABILES DANS LE CADRE D'UNE RECHERCHE BIOMEDICALE

Article R.1123-39 du Code de la santé publique (décret 2006-477 du 26 avril 2006 relatif aux recherches biomédicales)

#### Evénement indésirable :

Toute manifestation nocive survenant chez une personne qui se prête à une recherche biomédicale que cette manifestation soit liée ou non à la recherche ou au produit sur lequel porte cette recherche.

Article R.1221-23 du Code de la santé publique (décret 2006-99 du 1<sup>er</sup> février 2006 relatif à l'hémovigilance)

#### Effet indésirable

Réaction nocive survenue chez les donneurs et liée ou susceptible d'être liée aux prélèvements de sang ou survenue chez les receveurs et liée ou susceptible d'être liée à l'administration d'un produit sanguin labile.

#### Effet indésirable grave

Effet indésirable entraînant la mort ou mettant la vie en danger, entraînant une invalidité ou une incapacité, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation ou tout autre état morbide.

#### Incident

Incident lié aux prélèvements de sang, à la qualification biologique du don, à la préparation, à la conservation, à la distribution, à la délivrance ou à l'utilisation de produits sanguins labiles, dû à un accident ou une erreur, susceptible d'affecter la sécurité ou la qualité de ce produit et d'entraîner des effets indésirables.

#### Incident grave

Incident susceptible d'entraîner des effets indésirables graves.

## 3.2 CIRCUIT DE DECLARATION

### 3.2.1 PREPARATIONS DE THERAPIE CELLULAIRE

Dans un souci de simplification et d'harmonisation des dispositions relatives aux recherches biomédicales, le législateur a considéré que tout produit de thérapie cellulaire utilisé dans le cadre de recherches biomédicales, qu'il est un statut de médicament ou de préparation de thérapie cellulaire, suivrait la vigilance des médicaments dans le cadre des recherches biomédicales.

Aussi, les dispositions de la biovigilance ne s'appliquent pas aux préparations de thérapie cellulaire lorsqu'elles sont administrées dans le cadre de recherches biomédicales et le correspondant local de biovigilance ne sera pas impliqué.

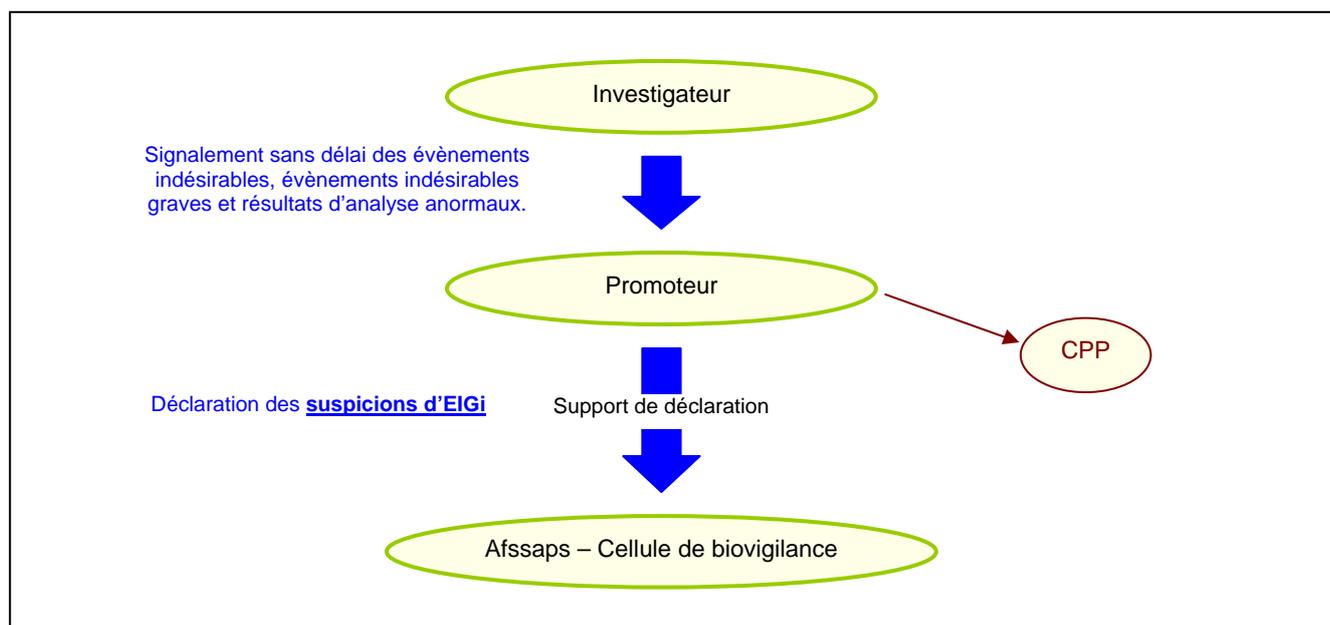


Figure 1 : Circuit de signalement/déclaration des suspicions d'effets indésirables graves et inattendus survenus avec un produit de thérapie cellulaire utilisé dans le cadre de recherches biomédicales

### 3.2.2 TISSUS, ORGANES

Dans le cadre des recherches biomédicales portant sur les organes ou les tissus, les dispositions d'une part du décret n°2003-1206 et d'autre part du décret n°2006-477 sont applicables.

L'investigateur étant un professionnel de santé, c'est lui qui sera chargé du double signalement, sans délai :

- au promoteur des événements indésirables, résultats d'analyse anormaux, effets indésirables, incidents,
- au correspondant local de biovigilance de son établissement de tous les incidents et effets indésirables.

#### 3.2.2.1 TISSUS

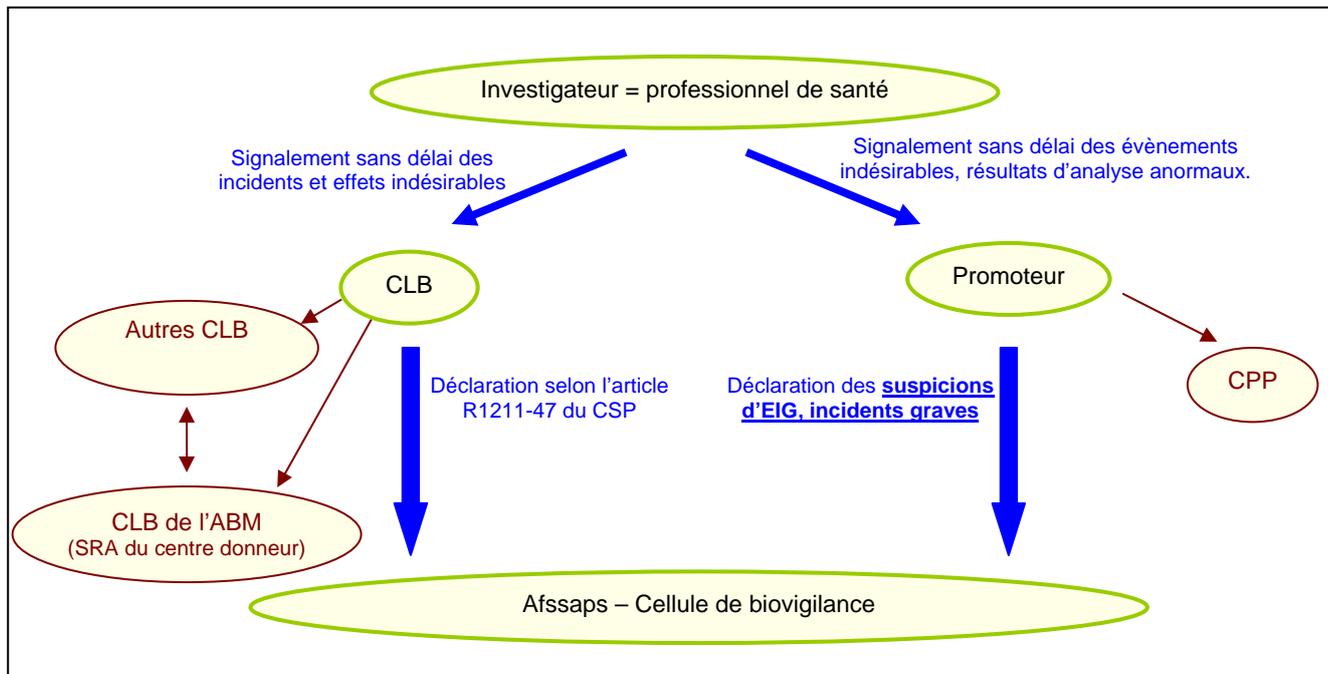


Figure 2 : Circuit de signalement/déclaration des incidents et effets indésirables survenus avec des tissus utilisés dans le cadre de recherches biomédicales

#### 3.2.2.2 ORGANES

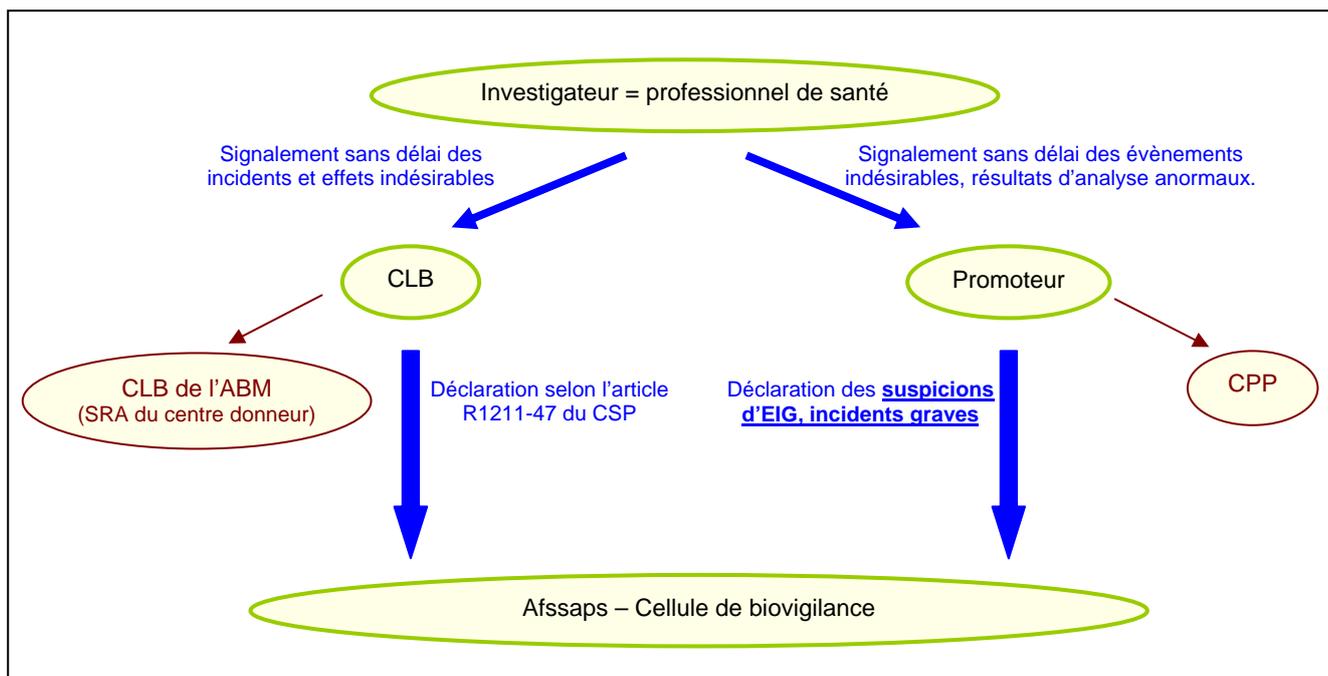


Figure 3 : Circuit de signalement/déclaration des incidents et effets indésirables survenus avec des organes utilisés dans le cadre de recherches biomédicales

### 3.2.3 PRODUITS SANGUINS LABILES

Dans le cadre des recherches biomédicales portant sur les produits sanguins labiles, les dispositions d'une part du décret n°2003-1206 et d'autre part du décret n°2006-477 sont applicables.

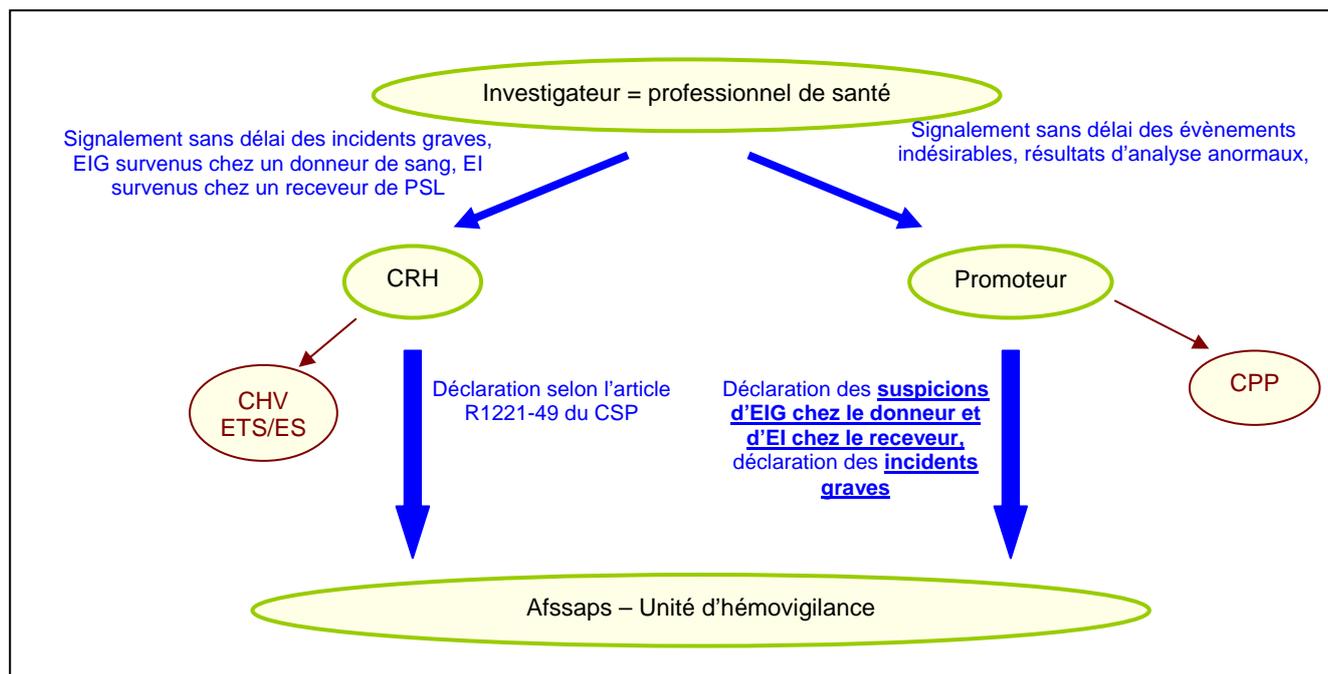


Figure 4 : Circuit de signalement/déclaration des incidents graves, des suspicions d'effets indésirables graves survenus chez un donneur de sang et des effets indésirables survenus chez un receveur de produits sanguins labiles utilisés dans le cadre de recherches biomédicales.

#### Tableau récapitulatif :

Déclaration / Produit	QUOI	A QUI	QUAND	Rapport de suivi
Préparation de thérapie cellulaire (Art. R1123-47 du CSP)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspensions d'EIGi</li> </ul>	Afssaps + CPP*	EIGi ayant entraîné la mort ou mis la vie en danger : sans délai et au plus tard dans un délai de <b>7 jours</b> .	Informations complémentaires pertinentes à transmettre dans un nouveau délai de 8 jours à compter du délai de 7 jours dévolu pour la déclaration initiale.
			Autre EIGi : au plus tard dans un délai de <b>15 jours</b> .	Informations complémentaires pertinentes à transmettre dans un nouveau délai de 8 jours à compter du délai de 15 jours dévolu pour la déclaration initiale.
Tissu, organe (Art. R1123-50 du CSP)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspensions d'EIG</li> <li>Incidents graves</li> </ul>	Afssaps + CPP*	<b>Sans délai</b>	Informations complémentaires pertinentes concernant les EIG, incidents graves, faits nouveaux à transmettre sans délai.
PSL (Art. R1123-51 du CSP)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspensions d'EIG chez le donneur de sang</li> <li>Suspensions d'effet indésirable survenu chez le receveur de PSL</li> <li>Incidents graves</li> </ul>	Afssaps + CPP*	<b>Sans délai</b>	Informations complémentaires pertinentes concernant les effets inattendus, effets indésirables, faits nouveaux à transmettre sans délai.

\* pour l'AFSSAPS : ceux survenus en France et en dehors du territoire national, pour le CPP : uniquement ceux survenus en France

## 3.3 RAPPORT ANNUEL DE SECURITE

### 3.3.1 INTRODUCTION

Outre les déclarations immédiates (et semestrielles), les promoteurs doivent établir une fois par an, pendant toute la durée de l'essai clinique ou sur demande, un rapport de sécurité relatif à l'essai clinique concerné.

Ce rapport annuel de sécurité (RAS) est adressé :

- à l'Afssaps, par voie électronique ([aec.pbet@afssaps.sante.fr](mailto:aec.pbet@afssaps.sante.fr)) ou exceptionnellement par courrier ;
- au CPP, par courrier ou par voie électronique.

Son objectif est de décrire de façon concise toute information nouvelle de sécurité pertinente pour le ou les essais cliniques concernés et d'évaluer la sécurité des personnes qui se prêtent à ces essais.

### 3.3.2 CONTENU DU RAPPORT ANNUEL DE SECURITE DE L'ESSAI CLINIQUE CONCERNE

#### 3.3.2.1.1 Cas général

Le RAS de l'essai doit comprendre trois parties :

- Partie 1 : analyse de la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche ;
- Partie 2 : liste de toutes les suspicions d'effets indésirables graves (incluant les EIGi) survenus dans l'essai concerné en France et à l'étranger, y compris dans des pays tiers, pendant la période couverte par le rapport
- Partie 3 : tableaux de synthèse de toutes les suspicions d'effets indésirables graves survenus dans l'essai concerné.

Des recommandations internationales sont en cours d'élaboration.

#### **Partie 1 : analyse de la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche**

Le promoteur doit fournir ici une description concise de toutes les données pertinentes connues du promoteur, une analyse de leur impact sur la sécurité des personnes, le profil de sécurité du produit et sur le rapport des bénéfiques et des risques de l'essai et une description des mesures prises ou à prendre le cas échéant.

Cette analyse comprend notamment :

1° Toutes nouvelles données pertinentes, recueillies pendant la période couverte par ce rapport et, relatives à la sécurité des sujets de l'essai clinique concerné, incluant toute nouvelle donnée liée à la sécurité des produits, des autres traitements utilisés dans l'essai ou procédures de diagnostic et investigations réalisées pendant la recherche.

Lorsqu'un comité de surveillance indépendant a été mis en place, ses conclusions et/ou recommandations doivent être commentées et jointes au rapport.

On entend par nouvelles données pertinentes relatives à un produit toute information non mentionnée dans le document de référence en vigueur au début de la période couverte par le rapport de sécurité (c'est-à-dire toute information non mentionnée dans la brochure pour investigateur).

2° Une analyse du profil de sécurité du produit et de son impact sur la population traitée. Cette analyse prend en compte toutes les données de sécurité disponibles, y compris les sorties anticipées d'essai pour raison de sécurité, les résultats de tous essais cliniques ou toute étude non clinique et toutes données relatives à l'utilisation de ce produit. Le nombre total de personnes ayant reçu le produit est également fourni (personnes ayant reçu le médicament dans et en dehors de l'essai).

Lorsqu'ils sont médicalement pertinents, les points suivants doivent être discutés dans l'analyse :

- une relation avec la dose, la durée et la chronologie du traitement,
- la réversibilité des effets,
- la mise en évidence d'un risque préalablement inconnu,
- une fréquence accrue de survenue d'effets indésirables,
- un éventuel surdosage et son traitement,
- toute interaction ou tout autre facteur de risque identifié,
- toutes données de sécurité spécifiques à certaines catégories de personnes, telles que notamment les sujets âgés, les enfants ou tout autre groupe à risque,

- toute information disponible positive ou négative relative à l'utilisation du produit en cours de grossesse ou d'allaitement,
- tout risque qui pourrait être lié à un défaut de qualité du produit sur lequel porte la recherche,
- tout risque qui pourrait être lié aux investigations, aux procédures de diagnostics utilisés dans la recherche.

3° une analyse d'impact de ces informations sur les personnes se prêtant à la recherche notamment une description des mesures prises ou à prendre afin de réduire au maximum les risques observés le cas échéant.

De même, une justification détaillée (description et motifs) sera fournie concernant la nécessité ou non d'amender le protocole, de modifier ou de mettre à jour la notice d'information des personnes qui se prêtent à la recherche, les modalités de recueil de leur consentement ou la brochure pour l'investigateur, le cas échéant. Il est à noter que ce rapport ne remplace pas la demande de modification substantielle (amendement) qui suit une procédure spécifique (cf. partie II "Modifications de l'essai" de cet avis aux promoteurs).

4° une évaluation actualisée des risques et des bénéfices de la recherche.

## **Partie 2 : liste de toutes les suspicions d'effets indésirables graves survenus dans l'essai**

Il s'agit d'une liste spécifique à l'essai de toutes les suspicions d'effets indésirables graves survenus et rapportés, au cours de l'essai, en France ou en dehors du territoire national (y compris dans les pays tiers) pendant la période couverte par le rapport.

La liste est identifiée par un numéro de référence attribué par le promoteur ou par la date et l'heure d'impression, et doit comprendre, pour chaque suspicion d'effet indésirable grave, les informations suivantes :

- L'identification de la recherche biomédicale ;
- Le numéro de code identifiant la personne qui se prête à la recherche chez laquelle a été constaté l'effet indésirable ;
- Le numéro de référence du cas de suspicion d'effet indésirable attribué par le promoteur ;
- Le pays dans lequel le cas de suspicion d'effet indésirable est survenu ;
- L'âge et le sexe de la personne qui se prête à la recherche chez laquelle a été constatée la suspicion d'effet indésirable ;
- Le cas échéant, la quantité de produit administré et lorsque cela est pertinent, sa voie d'administration ;
- La date de début de survenue de la suspicion d'effet indésirable ou, si cette date n'est pas disponible, l'estimation la plus précise possible du temps écoulé entre la greffe ou l'administration du produit et la survenue de l'effet ;
- Les dates de greffe ou d'administration du produit et, le cas échéant, l'estimation de la durée du traitement ;
- La description de l'effet indésirable tel que déclaré au promoteur et, en tant que de besoin, tel qu'interprété par le promoteur ; lorsque cela est approprié, le diagnostic peut remplacer les signes et symptômes ;
- L'évolution du ou des effets indésirables graves : guérison, en cours d'amélioration, effet ayant entraîné des séquelles, évolution inconnue, décès. En cas d'effets indésirables multiples, le promoteur mentionne l'évolution la plus grave ;
- Tout commentaire pertinent sur la suspicion d'effet indésirable grave, portant notamment sur :
  - l'évaluation de la causalité, notamment en cas de désaccord entre le promoteur et l'investigateur ;
  - l'effet direct du produit faisant l'objet de la recherche ou l'effet lié à l'interaction avec un autre traitement ;
  - la condition médicale ou la pathologie traitée avec le ou les produits suspectés ;
  - les résultats de l'arrêt du traitement suspecté ou de sa réintroduction éventuelle ;
- Le cas échéant, le résultat de la levée de l'insu.

Généralement, il n'y a qu'une liste par essai mais des listes distinctes d'effets indésirables graves peuvent être établies et présentées selon des critères dûment justifiés.

Cette liste reprend les informations principales mais pas nécessairement tous les détails habituellement collectés dans les cas individuels.

Les suspicions d'EIG sont organisées suivant une classification les regroupant par système organe.

Chaque participant ne doit être mentionné qu'une seule fois, quel que soit le nombre d'effets indésirables rapportés pour chaque cas. Si une personne a subi plus d'un effet, ils doivent tous être mentionnés, mais c'est l'effet indésirable le plus grave (signe, symptôme ou diagnostic), tel que jugé par le promoteur, qui apparaîtra en premier.

Il est possible qu'une même personne se prêtant à la recherche, présente plusieurs effets indésirables à différentes occasions. De tels effets doivent faire l'objet de rapports séparés. Dans ce contexte, le même sujet pourrait alors apparaître plus d'une fois dans la liste, dans laquelle il serait souhaitable d'indiquer le lien avec les autres effets.

Pour toutes les suspicions d'EIG de la liste, le caractère inattendu au moment de la survenue de l'effet est évalué par rapport au document de référence en vigueur au moment du début de la période couverte par le RAS.

### **Partie 3 : tableaux de synthèse**

En plus des listes de cas individuels (fournies dans la partie 2 du RAS), il est nécessaire d'inclure des tableaux de synthèse comprenant tous les signes, symptômes ou diagnostics des effets indésirables graves survenus depuis le début de la recherche, ce qui permet une vision globale de l'essai.

Ils contiennent habituellement plus de termes que de personnes se prêtant à la recherche.

Quand le nombre de cas est très faible, une description narrative peut être plus appropriée.

Le tableau de synthèse, doit spécifier le nombre de cas recensés :

- pour chaque système physiologique ou organe concerné ;
- pour chaque dénomination d'effet indésirable, en précisant son caractère attendu ou inattendu ;
- le cas échéant, pour chaque groupe de traitement, après la levée de l'insu : produit sur lequel porte la recherche, produit utilisé comme référence ou placebo ;
- le cas échéant, pour le produit administré ou greffé avant la levée de l'insu.

#### **3.3.2.1.2 Cas particuliers**

Dans le cas où le promoteur conduirait plusieurs essais cliniques sur un même produit en France ou dans la Communauté européenne, il ne transmet qu'un seul rapport de sécurité, sauf s'il s'agit d'un promoteur institutionnel justifiant de motifs sérieux qui l'empêchent de fournir ce rapport unique.

Celui-ci comprend :

- une analyse globale du profil de sécurité du produit sur lequel porte la recherche incluant toutes les nouvelles données pertinentes de sécurité associées à son utilisation et une analyse de leurs conséquences éventuelles sur les personnes concernées par ces essais cliniques,
- un rapport de sécurité relatif à chacun de ces essais.

#### **3.3.2.1.3 Délai de transmission du rapport annuel de sécurité**

En règle générale, le délai de transmission des RAS est calculé à compter de la date du début de la recherche.

L'anniversaire de cette date est considéré comme la date limite pour inclure des données dans le rapport (date de clôture). Le promoteur transmet le rapport annuel dans les 60 jours qui suivent sa date de clôture, ou sur demande.

Lorsque la durée de l'essai clinique concerné n'excède pas 6 mois, le RAS est transmis dans un délai de 90 jours après la fin de la recherche, en même temps que la déclaration de la fin de l'essai mentionnée à l'article R. 1123-59 du CSP (cf. partie 4 "Fin de l'essai" de cet avis aux promoteurs).

## 4 FIN DE L'ESSAI

---

La fin de l'essai doit être déclarée à l'Afssaps, selon les modalités détaillées ci-après, par :

- le promoteur,
- ou le représentant légal du promoteur,
- ou la personne ou organisme délégué par le promoteur ou par son représentant légal pour procéder à cette déclaration.

Ce chapitre ne traite que des fins d'essais définitives et non des interruptions temporaires dont la déclaration à l'Afssaps est assujettie à des modalités définies dans la partie 2 « Modifications de l'essai » de cet avis aux promoteurs (cf. § 2.3.3.2 et § 2.4.1.2).

### 4.1 DEFINITION DE LA FIN DE L'ESSAI

D'une façon générale, la fin de l'essai correspond à la date de la dernière visite de la dernière personne qui s'y prête.

Toute autre définition de la fin de l'essai qui pourrait être attribuée par le promoteur doit être précisée dans le protocole de l'essai.

En cours d'essai, toute modification de cette définition doit faire l'objet d'une demande d'autorisation de modification substantielle de la recherche.

### 4.2 QUAND DECLARER LA FIN DE L'ESSAI ?

Le promoteur doit déclarer à l'Afssaps la fin de l'essai dans deux types de situations :

- lorsque la recherche a atteint son terme prévu (arrêt prévu) ;
- lorsque la recherche est arrêtée de façon prématurée (arrêt anticipé).

#### 4.2.1 EN CAS DE FIN DE L'ESSAI A SON TERME PREVU

Le promoteur établit une déclaration de fin d'essai dans un délai de 90 jours suivant la fin de la recherche :

- lorsque la recherche est terminée en France,
- ainsi que, si la recherche est multinationale, lorsqu'elle est terminée dans l'ensemble des pays où elle a été menée, qu'il s'agisse de pays situés au sein ou en dehors de la Communauté européenne.

Pour une même recherche menée dans plusieurs pays, le promoteur peut donc être amené à adresser à l'Afssaps deux déclarations de fin de recherche, hormis le cas où la recherche prend fin simultanément en France et dans tous les autres pays concernés.

#### 4.2.2 EN CAS DE FIN ANTICIPEE DE L'ESSAI

Si l'essai clinique est arrêté (définitivement) de façon anticipée, le promoteur déclare cet arrêt dans un délai de 15 jours et indique les raisons qui le motivent.

A titre d'exemple, une recherche doit faire l'objet d'une déclaration d'arrêt anticipé dans les situations suivantes :

- la recherche ne débute pas malgré l'obtention de l'autorisation de l'Afssaps et de l'avis favorable d'un CPP ;
- la recherche est définitivement arrêtée par le promoteur après avoir été temporairement interrompue ;
- la recherche a été suspendue par l'Afssaps.

Pour mémoire (cf. § 2.3.3.2) : en cas d'interruption temporaire d'un essai clinique, le promoteur en informe immédiatement l'Afssaps et lui adresse, au plus tard dans les 15 jours suivant la date de cette interruption, une demande de modification substantielle notifiant cette interruption temporaire. Si, ultérieurement, cet arrêt temporaire s'avérait être un arrêt définitif, le promoteur devrait alors adresser à l'Afssaps une déclaration de fin d'essai anticipée.

### **4.3 COMMENT DECLARER LA FIN DE L'ESSAI ?**

Le promoteur adresse à l'Afssaps un dossier comportant les deux éléments suivants :

- un courrier précisant notamment :
  - le numéro d'enregistrement de l'essai attribué par l'Afssaps ;
  - le nombre total de personnes incluses dans la recherche en France ;
- le formulaire de déclaration de fin d'essai disponible sur le site Internet de l'Afssaps – «Formulaire de déclaration de fin de recherche biomédicale».

### **4.4 CAS PARTICULIER : ARRET D'UN ESSAI DEBUTE DANS UN AUTRE PAYS QUE LA FRANCE ET DONT LA DEMANDE D'AEC EST EN COURS D'INSTRUCTION AUPRES DE L'AFSSAPS**

Un essai international peut avoir débuté dans un autre Etat que la France alors que la demande d'autorisation de cet essai est en cours d'instruction auprès de l'Afssaps.

Si, quelle qu'en soit la raison, l'essai mené dans cet autre pays est arrêté prématurément, son promoteur :

- n'a pas à adresser de déclaration de fin d'essai à l'Afssaps ;
- mais doit, s'il ne souhaite pas mener l'essai en France, préciser à l'Afssaps qu'il retire sa demande d'autorisation de recherche biomédicale (conformément aux modalités de retrait d'une telle demande détaillées au § 1.4.2.6 de cet avis aux promoteurs), en indiquant ce qui conduit à l'arrêt anticipé de l'essai clinique.

## **5 RESULTATS DE L'ESSAI : RAPPORT FINAL ET RESUME DU RAPPORT FINAL**

---

Le promoteur établit un rapport final de la recherche ainsi qu'un résumé de ce rapport final.

### **5.1 MODALITES DE TRANSMISSION**

#### **5.1.1 RAPPORT FINAL**

Le rapport final est établi dans un délai d'un an suivant la fin de l'essai (fin prévue ou anticipée). Il n'est pas adressé à l'Afssaps mais est tenu à sa disposition.

#### **5.1.2 RESUME DU RAPPORT FINAL**

Le résumé du rapport final, ou résumé des résultats de l'essai, doit faire l'objet d'une transmission à l'Afssaps dans un délai d'un an suivant la fin de la recherche dans l'ensemble des pays où elle a été menée.

### **5.2 CONTENU DU DOSSIER**

Le promoteur adresse à l'Afssaps un dossier comportant les documents suivants :

- le résumé du rapport final. Ce résumé peut être présenté indifféremment en français ou en anglais ;
- une brève description des résultats globaux de la recherche sous format libre facilement compréhensible et rédigée en français, destinée au répertoire des essais cliniques.

Il est en outre, conseillé d'accompagner ce dossier par un courrier précisant :

- le nom du promoteur ;
- le titre de l'essai ;
- le numéro d'enregistrement de la recherche en France ;
- le numéro de l'essai attribué par l'Afssaps ;
- le nombre de patients effectivement inclus en France dans l'essai.

# ANNEXE 1

## LISTE DES PIÈCES CONSTITUANT LE DOSSIER DE DEMANDE D'AUTORISATION A L'AFSSAPS

Le tableau ci-dessous renseigne sur les pièces à fournir dans chacune des 4 parties du dossier :

	Préparation de thérapie cellulaire	Tissu, organe	Produits sanguins labiles
I/ Dossier administratif	<b>Le courrier de demande d'autorisation daté et signé</b>		
	<b>Le formulaire de demande d'autorisation daté et signé</b>		
	Le cas échéant, la liste des autorités compétentes des États membres de la Communauté européenne auxquelles la demande a été soumise et une copie de leurs décisions finales, si elles sont disponibles		
	Si le demandeur n'est pas le promoteur, <b>l'autorisation écrite</b> lui permettant d'agir pour le compte du promoteur		
		Une copie des <b>autorisations</b> requises : <ul style="list-style-type: none"> <li>• pour la mise en place de la recherche,</li> <li>• pour la réalisation du prélèvement et de la greffe de l'organe et du tissu,</li> <li>• pour l'établissement exerçant les activités de préparation, conservation ou transformation du tissu,</li> <li>• le cas échéant, pour l'importation du tissu</li> </ul>	Une copie des <b>autorisations requises</b> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• pour la mise en place de la recherche, ou</li> <li>• pour l'utilisation du produit sanguin labile</li> </ul>
	Le cas échéant, une copie de tout <b>avis scientifique</b> rendu au promoteur, sur le produit ou sur la recherche		
	En cas de soumission de données relatives à un produit appartenant à un tiers, <b>l'autorisation</b> délivrée par ce dernier au promoteur pour communiquer ces données		
II/ Dossier sur la recherche biomédicale	<b>Le protocole de la recherche</b>		
	<b>Le résumé du protocole de la recherche</b>		
	<b>La brochure pour l'investigateur</b>		
	Si la brochure pour l'investigateur appartient à un tiers, <b>l'autorisation</b> du tiers délivrée au promoteur pour l'utiliser		
	<b>La copie de l'attestation d'assurance</b>		
	Le cas échéant, l'avis d'un <b>comité scientifique</b> consulté par le promoteur		
	Le document de référence (i.e. brochure investigateur ou autorisation procédé/produit selon le cas) permettant de déterminer le caractère attendu ou inattendu d'une suspicion d'effet indésirable grave.		

Préparation de thérapie cellulaire	Tissu, organe	Produits sanguins labiles
<b>FORMAT ET PRESENTATION DU DOSSIER TECHNIQUE</b>		
<p>Ce dossier comporte trois parties + une analyse critique :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Première partie : données relatives à la qualité</u> <u>Les données de sécurité virale doivent être soumises en annexe de cette partie.</u></li> <li>• <u>Deuxième partie : données non cliniques</u></li> <li>• <u>Troisième partie : données cliniques</u></li> <li>• <u>Analyse critique</u>, au regard de l'évaluation des bénéfices et des risques de la recherche, des données non cliniques et, le cas échéant, cliniques.</li> </ul>	<p>Ce dossier comporte trois parties + une analyse critique :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Première partie : données relatives à la qualité</u> <u>Les données de sécurité virale doivent être soumises en annexe de cette partie.</u></li> <li>• <u>Deuxième partie : données non cliniques</u></li> <li>• <u>Troisième partie : données cliniques</u></li> <li>• <u>Analyse critique</u>, au regard de l'évaluation des bénéfices et des risques de la recherche, des données non cliniques et, le cas échéant, cliniques relatives au tissu ou à l'organe.</li> </ul>	<p>Ce dossier comporte trois parties + une analyse critique :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Première partie : données relatives à la qualité</u></li> <li>• <u>Deuxième partie : données non cliniques</u></li> <li>• <u>Troisième partie : données cliniques</u></li> <li>• <u>Analyse critique</u>, 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.</li> </ul>
<p>Le promoteur <b>peut faire référence aux données non cliniques et cliniques présentées dans la brochure pour l'investigateur</b>, lorsque celles-ci sont suffisamment détaillées pour permettre une appréciation précise de la sécurité d'emploi du produit sur lequel porte la recherche biomédicale.</p>		
<p>Le promoteur <b>précise</b>, le cas échéant, que les études servant de base aux données cliniques ont été menées conformément aux recommandations de <b>bonnes pratiques</b> mentionnées à l'article L.1121-3 du code de la santé publique.</p>		
<p>Si la recherche portant sur la préparation de thérapie cellulaire prévoit d'utiliser ou d'étudier d'autres produits : fournir la documentation adaptée relative à ces produits (telle que définie dans les arrêtés relatifs à la demande d'autorisation de RBM soumise à l'Afssaps portant sur de tels produits).</p>	<p>Si la recherche portant sur le tissu ou l'organe prévoit d'utiliser ou d'étudier d'autres produits : fournir la documentation adaptée relative à ces produits (telle que définie dans les arrêtés relatifs à la demande d'autorisation de RBM soumise à l'Afssaps portant sur de tels produits).</p>	<p>Si la recherche portant sur le produit sanguin labile prévoit d'utiliser ou d'étudier d'autres produits : fournir la documentation adaptée relative à ces produits (telle que définie dans les arrêtés relatifs à la demande d'autorisation de RBM soumise à l'Afssaps portant sur de tels produits).</p>
<b>SECURITE VIRALE</b>		
<p>Cette annexe 2 présente les données de sécurité virale à fournir.</p>		
<b>DONNEES RELATIVES AUX ETABLISSEMENTS</b>		
<p>Si la préparation de thérapie cellulaire est réalisée par un établissement ou un organisme <b>déjà autorisé</b> en France au titre de l'article L. 1243-2 du CSP ou dans un autre État membre de la Communauté européenne au titre de l'article 6 de la directive 2004/23/CE, <b>le promoteur doit transmettre une copie de cette autorisation</b> ;</p> <p><u>Si la préparation de thérapie cellulaire est réalisée dans un autre local que celui autorisé ou dans un établissement non autorisé : le dossier doit être complété par les éléments figurant dans cette partie.</u></p>		
<b>IV/ 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.</b>		

# ANNEXE 2

---

## ORDRE ET NUMEROTATION DES PIÈCES CONSTITUANT LE DOSSIER DE DEMANDE D'AUTORISATION A L'AFSSAPS

**Format « papier »** : les pièces/documents constituant le dossier seront si possible disposés selon l'ordre indiqué dans les tableaux ci-après.

**Format électronique** : les fichiers joints seront sous format Word ou PDF et si possible **nommés et numérotés** de la façon suivante : **Numéro du fichier\_Nom du fichier.extension**

→ **Numéro du fichier** : celui proposé dans le tableau.

→ **Nom du fichier** : celui proposé dans le tableau ou s'en rapprochant.

Exemples :

1.1\_Courrier de demande.doc

1.2\_Formulaire de demande\_080101.doc

2.3\_Brochure investigateur\_V01\_080101.doc

...

**Remarque** : si un fichier numéroté « N.N » est composé de plusieurs sous-fichiers, les numérotés : N.N.1, N.N.2, ...

Exemples : dans le cas de plusieurs avis scientifiques :

1.5.1\_Avis scientifique EMEA

1.5.2\_Avis scientifique Afssaps

...

## Dossier de demande d'AEC portant sur une préparation de thérapie cellulaire

	Numéro du document/fichier	Nom du document/fichier	Description
<b>DOSSIER ADMINISTRATIF</b>	1.1	Courrier de demande	Courrier de demande d'autorisation <b>daté et signé</b> . La page comportant la signature peut être faxée ou scannée (pour envoi électronique).
	1.1.1	Signature courrier	Si page scannée.
	1.2	Formulaire de demande	Formulaire de demande d'autorisation <b>daté et signé</b> . La page comportant la signature peut être faxée ou scannée (pour envoi électronique).
	1.2.1	Signature formulaire	Si page scannée.
	1.3	Liste autorités compétentes	Liste des autorités compétentes (AC) des états membres de la Communauté européenne auxquelles la demande a été soumise et une copie de leurs décisions finales si disponibles (à numéroter 1.3.1, 1.3.2, ...).
	1.4	Autorisation promoteur	Si le demandeur n'est pas le promoteur : autorisation écrite lui permettant d'agir pour le compte du promoteur.
	1.5	Avis scientifique	Copie de tout avis scientifique rendu au promoteur sur le produit ou sur la recherche.
	1.6	Autorisation données tiers	En cas de soumission de données relatives à un produit appartenant à un tiers, joindre l'autorisation délivrée par ce dernier au promoteur pour communiquer les données.
<b>DOSSIER SUR L'ESSAI CLINIQUE</b>	2.1	Protocole	Protocole de la recherche.
	2.2	Résumé protocole	Résumé du protocole de la recherche <b>en français</b> .
	2.3	Brochure investigateur	Brochure pour l'investigateur (BI).
	2.4	Attestation BI tiers	Si la brochure pour l'investigateur appartient à un tiers, l'autorisation du tiers délivrée au promoteur pour l'utiliser.
	2.5	Attestation assurance	Copie de l'attestation d'assurance.
	2.6	Avis comité scientifique	L'avis d'un comité scientifique consulté par le promoteur.
	2.7	Doc reference EIG	Le document de référence permettant de déterminer le caractère attendu ou inattendu d'une suspicion d'effet indésirable grave (s'il s'agit de la brochure investigateur le préciser dans le courrier de demande).
<b>DOSSIER TECHNIQUE RELATIF AUX PRODUITS UTILISES DANS LE CADRE DE LA RECHERCHE (UN DOSSIER PAR PRODUIT)</b>	3.0	Justification dossier simplifié	Dans certains cas (cf. page 4), le promoteur a la possibilité de déposer un dossier technique simplifié. Un courrier justificatif doit alors être joint au dossier.
	3.1	Dossier technique	Si le dossier est décomposé en sous-fichiers ils peuvent être nommés comme ci-dessous :
	3.1.1	Donnees qualite	Données relatives à la qualité. Les données de sécurité virale doivent être soumises en annexe de cette partie.
	3.1.1.1	Annexe SV	
	3.1.1.2	Autorisation etablissement	
	3.1.1.3	Annexe etablissement	Si la préparation de thérapie cellulaire est réalisée par un établissement ou un organisme déjà autorisé en France au titre de l'article L.1243-2 du CSP ou dans un autre État membre de la Communauté européenne, le promoteur doit transmettre <u>une copie de cette autorisation</u> . Si la préparation de thérapie cellulaire est réalisée dans un autre local que celui autorisé ou dans un établissement non autorisé : <u>le dossier doit être complété par les éléments figurant dans l'annexe 3</u> .
	3.1.2	Donnees non cliniques	Données non cliniques.
	3.1.3	Donnees cliniques	Données cliniques.
	3.1.4	Analyse critique	Analyse critique des données non-cliniques et le cas échéant cliniques relatives au PTC.
	3.2	Placebo	Dossier relatif au placebo.
	3.3	Bonnes pratiques	Le promoteur précise, le cas échéant, que les études servant de base aux données cliniques ont été menées conformément aux recommandations de bonnes pratiques mentionnées à l'article L.1121-3 du code de la santé publique.
	3.4	Produit 1	Si la recherche portant sur la préparation de thérapie cellulaire prévoit d'utiliser ou d'étudier d'autres produits : fournir la documentation adaptée relative à ces produits (telle que définie dans les arrêtés relatifs à la demande d'autorisation de RBM soumise à l'Afssaps portant sur de tels produits).
	3.5	Produit 2	
	...	...	
<b>AVIS CPP</b>	4.1	Avis intermediaire CPP	Copie de l'avis du CPP si disponible.
	4.2	Avis final CPP	
<b>PIECES JOINTES</b>	PJ1	Declaration CEB	Déclaration de collection d'échantillons biologiques humains constituée <u>dans le cadre de la recherche biomédicale</u> .
	PJ2	Attestation importation	Attestation à joindre en cas d'importation, <b>après l'obtention de l'AEC</b> , d'un médicament nécessaire à la réalisation de la recherche.

## Dossier de demande d'AEC portant sur un tissu ou un organe

	Numéro du document /fichier	Nom du fichier	Description
<b>DOSSIER ADMINISTRATIF</b>	1.1	Courrier de demande	Courrier de demande d'autorisation <b>daté et signé</b> . La page comportant la signature peut être faxée ou scannée (pour envoi électronique).
	1.1.1	Signature courrier	Si page scannée.
	1.2	Formulaire de demande	Formulaire de demande d'autorisation <b>daté et signé</b> . La page comportant la signature peut être faxée ou scannée (pour envoi électronique).
	1.2.1	Signature formulaire	Si page scannée.
	1.3	Liste autorités compétentes	Liste des autorités compétentes (AC) des états membres de la Communauté européenne auxquelles la demande a été soumise et une copie de leurs décisions finales si disponibles (à numéroter 1.3.1, 1.3.2, ...).
	1.4	Autorisation promoteur	Si le demandeur n'est pas le promoteur : autorisation écrite lui permettant d'agir pour le compte du promoteur.
	1.5	Avis scientifique	Copie de tout avis scientifique rendu au promoteur sur le produit ou sur la recherche.
	1.6	Autorisation données tiers	En cas de soumission de données relatives à un produit appartenant à un tiers, joindre l'autorisation délivrée par ce dernier au promoteur pour communiquer les données.
	1.7	Autorisation prelevement greffe	Copie de l'autorisation requise pour la réalisation du prélèvement et de la greffe de l'organe et du tissu.
	1.8	Autorisation etablissement	Copie de l'autorisation requise pour l'établissement exerçant les activités de préparation, conservation ou transformation du tissu.
1.9	Autorisation importation	Autorisation d'importation du tissu.	
<b>DOSSIER SUR L'ESSAI CLINIQUE</b>	2.1	Protocole	Protocole de la recherche.
	2.2	Résumé protocole	Résumé du protocole de la recherche <b>en français</b> .
	2.3	Brochure investigateur	Brochure pour l'investigateur (BI).
	2.4	Attestation BI tiers	Si la brochure pour l'investigateur appartient à un tiers, l'autorisation du tiers délivrée au promoteur pour l'utiliser.
	2.5	Attestation assurance	Copie de l'attestation d'assurance.
	2.6	Avis comité scientifique	L'avis d'un comité scientifique consulté par le promoteur.
<b>DOSSIER TECHNIQUE RELATIF AUX PRODUITS UTILISES DANS LE CADRE DE LA RECHERCHE (UN DOSSIER PAR PRODUIT)</b>	3.0	Justification dossier simplifié	Dans certains cas (cf. page 4), le promoteur a la possibilité de déposer un dossier technique simplifié. Un courrier justificatif doit alors être joint au dossier.
	3.1	Dossier technique	Si le dossier est décomposé en sous-fichiers ils peuvent être nommés comme ci-dessous :
	3.1.1	Donnees qualite	Données relatives à la qualité. Les données de sécurité virale doivent être soumises en annexe de cette partie.
	3.1.1.1	Annexe SV	
	3.1.2	Donnees non cliniques	Données non cliniques.
	3.1.3	Donnees cliniques	Données cliniques.
	3.1.4	Analyse critique	Analyse critique des données non-cliniques et le cas échéant cliniques relatives au tissu ou à l'organe.
	3.2	Bonnes pratiques	Le promoteur précise, le cas échéant, que les études servant de base aux données cliniques ont été menées conformément aux recommandations de bonnes pratiques mentionnées à l'article L.1121-3 du code de la santé publique.
	3.3	Produit 1	Si la recherche portant sur le tissu ou l'organe prévoit d'utiliser ou d'étudier d'autres produits : fournir la documentation adaptée relative à ces produits (telle que définie dans les arrêtés relatifs à la demande d'autorisation de RBM soumise à l'Afssaps portant sur de tels produits).
	3.4	Produit 2	
...	...		
<b>AVIS CPP</b>	4.1	Avis intermediaire CPP	Copie de l'avis du CPP si disponible.
	4.2	Avis final CPP	
<b>PIECES JOINTES</b>	PJ1	Declaration CEB	Déclaration de collection d'échantillons biologiques humains constituée <u>dans le cadre de la recherche biomédicale</u> .
	PJ2	Attestation importation	Attestation à joindre en cas d'importation, <b>après l'obtention de l'AEC</b> , d'un médicament nécessaire à la réalisation de la recherche.

## Dossier de demande d'AEC portant sur un produit sanguin labile

	Numéro du fichier	Nom du fichier	Description
<b>DOSSIER ADMINISTRATIF</b>	1.1	Courrier de demande	Courrier de demande d'autorisation <b>daté et signé</b> . La page comportant la signature peut être faxée ou scannée (pour envoi électronique).
	1.1.1	Signature courrier	Si page scannée.
	1.2	Formulaire de demande	Formulaire de demande d'autorisation <b>daté et signé</b> . La page comportant la signature peut être faxée ou scannée (pour envoi électronique).
	1.2.1	Signature formulaire	Si page scannée.
	1.3	Liste autorités compétentes	Liste des autorités compétentes (AC) des états membres de la Communauté européenne auxquelles la demande a été soumise et une copie de leurs décisions finales si disponibles (à numéroter 1.3.1, 1.3.2, ...).
	1.4	Autorisation promoteur	Si le demandeur n'est pas le promoteur : autorisation écrite lui permettant d'agir pour le compte du promoteur.
	1.5	Autorisations requises	Copies des autorisations requises pour la mise en place de la recherche ou pour l'utilisation du produit sanguin labile
	1.6	Avis scientifique	Copie de tout avis scientifique rendu au promoteur sur le produit ou sur la recherche.
	1.7	Autorisation données tiers	En cas de soumission de données relatives à un produit appartenant à un tiers, joindre l'autorisation délivrée par ce dernier au promoteur pour communiquer les données.
	1.8	Autorisation importation	Demande d'autorisation d'importation (ou autorisation d'importation du produit sanguin labile si déjà obtenue).
<b>DOSSIER SUR L'ESSAI CLINIQUE</b>	2.1	Protocole	Protocole de la recherche.
	2.2	Résumé protocole	Résumé du protocole de la recherche <b>en français</b> .
	2.3	Brochure investigateur	Brochure pour l'investigateur (BI).
	2.4	Attestation BI tiers	Si la brochure pour l'investigateur appartient à un tiers, l'autorisation du tiers délivrée au promoteur pour l'utiliser.
	2.5	Attestation assurance	Copie de l'attestation d'assurance.
	2.6	Avis comité scientifique	L'avis d'un comité scientifique consulté par le promoteur.
<b>DOSSIER TECHNIQUE RELATIF AUX PRODUITS UTILISES DANS LE CADRE DE LA RECHERCHE (UN DOSSIER PAR PRODUIT)</b>	3.1	Dossier technique	Si le dossier est décomposé en sous-fichiers ils peuvent être nommés comme ci-dessous :
	3.1.1	Donnees qualite	Données relatives à la qualité.
	3.1.2	Donnees non cliniques	Données non cliniques.
	3.1.3	Donnees cliniques	Données cliniques.
	3.1.4	Analyse critique	Analyse critique des données non-cliniques et le cas échéant cliniques relatives au tissu ou à l'organe.
	3.2	Bonnes pratiques	Le promoteur précise, le cas échéant, que les études servant de base aux données cliniques ont été menées conformément aux recommandations de bonnes pratiques mentionnées à l'article L.1121-3 du code de la santé publique.
	3.3	Produit 1	Si la recherche portant sur produit sanguin labile prévoit d'utiliser ou d'étudier d'autres produits : fournir la documentation adaptée relative à ces produits (telle que définie dans les arrêtés relatifs à la demande d'autorisation de RBM soumise à l'Afssaps portant sur de tels produits).
	3.4	Produit 2	
	...	...	
<b>AVIS CPP</b>	4.1	Avis intermediaire CPP	Copie de l'avis du CPP si disponible.
	4.2	Avis final CPP	
<b>PIECES JOINTES</b>	PJ1	Declaration CEB	Déclaration de collection d'échantillons biologiques humains constituée <u>dans le cadre de la recherche biomédicale</u> .
	PJ2	Attestation importation	Attestation à joindre en cas d'importation, <b>après l'obtention de l'AEC</b> , d'un médicament nécessaire à la réalisation de la recherche.

# ANNEXE 3

## LISTE DES PIÈCES A FOURNIR DANS LE CAS D'UN DOSSIER SIMPLIFIÉ

Dans certains cas, le promoteur a la possibilité de déposer un dossier technique simplifié. Les documents à fournir dans chaque cas sont détaillés ci-dessous :

### Recherche biomédicale portant sur une préparation de thérapie cellulaire (PTC)

Cas	Condition	Pièces à transmettre
Lorsque la PTC <b>bénéficie d'une autorisation</b> mentionnée à l'article L.1243-5 du CSP en France	Si la PTC est utilisée dans la recherche conformément aux conditions définies dans l'autorisation	Transmettre l'autorisation au titre du dossier technique de la PTC
	Si la PTC est utilisée dans la recherche dans des conditions différentes de celles définies dans les éléments de l'autorisation	Transmettre l'autorisation au titre du dossier technique de la PTC, <b>complété</b> , le cas échéant, par toutes les données appropriées permettant de <b>justifier l'utilisation et la sécurité d'emploi</b> dans ces nouvelles conditions.
Lorsque le promoteur <b>a déjà soumis le dossier technique</b> de la PTC lors d'une précédente demande d'autorisation de recherche portant sur la même PTC à l'Afssaps	Si la PTC est utilisée dans les mêmes conditions que celles présentées lors de la précédente demande	Se référer aux données du dossier technique de la PTC précédemment soumises. <b>Transmettre</b> , le cas échéant <b>toute nouvelle donnée disponible</b> depuis cette précédente demande
	Si la PTC est utilisée dans des conditions différentes de celles présentées lors de la précédente demande	Se référer aux données du dossier technique de la PTC précédemment soumises. <b>Transmettre :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>toute nouvelle donnée disponible</b> depuis cette précédente demande</li> <li>• toute donnée disponible permettant de <b>justifier l'utilisation et la sécurité d'emploi</b> dans ces nouvelles conditions.</li> </ul>
Lorsque le dossier technique de la PTC <b>figure dans une précédente demande d'autorisation</b> de recherche biomédicale soumise par un tiers, si le promoteur a obtenu l'accord du propriétaire des données concernées	Si la PTC est utilisée dans les mêmes conditions que celles présentées lors de la précédente demande	<b>Transmettre :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>une autorisation du propriétaire des données</b> contenues dans ce dossier permettant à l'Afssaps de s'y référer</li> <li>• <b>toute nouvelle donnée disponible</b> depuis cette précédente demande</li> </ul>
	Si la PTC est utilisée dans des conditions différentes de celles présentées lors de la précédente demande	<b>Transmettre :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>une autorisation du propriétaire des données</b> contenues dans ce dossier permettant à l'Afssaps de s'y référer</li> <li>• <b>toute nouvelle donnée disponible</b> depuis cette précédente demande</li> <li>• toutes les données disponibles permettant de <b>justifier l'utilisation et la sécurité d'emploi</b> dans ces nouvelles conditions</li> </ul>
Si la recherche prévoit d'utiliser un <b>placebo</b>		Fournir uniquement les <b>données relatives à la qualité du produit fini (i.e. placebo)</b> et les annexes de la première partie du dossier.

## Recherche biomédicale portant sur un tissu ou un organe

Cas	Condition	Pièces à transmettre
Lorsque le tissu, tel qu'il est préparé, <b>bénéficie d'une autorisation</b> mentionnée à l'article L.1243-5 du CSP en France	Si le tissu est utilisé dans la recherche conformément aux conditions définies dans les éléments de l'autorisation	Transmettre l'autorisation et ses annexes au titre du dossier technique
	Si le tissu est utilisé dans la recherche dans des conditions différentes de celles définies dans les éléments de l'autorisation	Transmettre l'autorisation au titre du dossier technique, <b>complété</b> , par toutes les données appropriées permettant de <b>justifier l'utilisation et la sécurité d'emploi</b> dans ces nouvelles conditions.
Lorsque l'organe est utilisé et conservé dans des conditions faisant l'objet d'un consensus scientifique		Transmettre une description et une justification de ce consensus au titre du dossier technique de l'organe
Lorsque le promoteur <b>a déjà soumis le dossier technique</b> du tissu ou de l'organe lors d'une précédente demande d'autorisation de recherche portant sur ce tissu ou cet organe préparé ou conservé selon le même procédé, à l'Afssaps	Si le tissu ou l'organe est utilisé dans les mêmes conditions que celles présentées lors de la précédente demande	Se référer aux données du dossier technique du tissu ou de l'organe précédemment soumises. <b>Transmettre</b> , le cas échéant <b>toute nouvelle donnée disponible</b> depuis cette précédente demande
	Si le tissu ou l'organe est utilisé dans des conditions différentes de celles présentées lors de la précédente demande	<b>Se référer</b> aux données du dossier technique de la PTC précédemment soumises. <b>Transmettre :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>toute nouvelle donnée disponible</b> depuis cette précédente demande</li> <li>• toute donnée disponible permettant de <b>justifier l'utilisation et la sécurité d'emploi</b> dans ces nouvelles conditions.</li> </ul>
Lorsque le dossier technique du tissu ou de l'organe <b>figure dans une précédente demande d'autorisation</b> de recherche biomédicale soumise par un tiers, si le promoteur a obtenu l'accord du propriétaire des données concernées	Si le tissu ou l'organe est utilisé dans les mêmes conditions que celles présentées lors de la précédente demande	<b>Transmettre :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>une autorisation du propriétaire des données</b> contenues dans ce dossier permettant à l'Afssaps de s'y référer</li> <li>• <b>toute nouvelle donnée disponible</b> depuis cette précédente demande</li> </ul>
	Si le tissu ou l'organe est utilisé dans des conditions différentes de celles présentées lors de la précédente demande	<b>Transmettre :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>une autorisation du propriétaire des données</b> contenues dans ce dossier permettant à l'Afssaps de s'y référer</li> <li>• <b>toute nouvelle donnée disponible</b> depuis cette précédente demande</li> <li>• toutes les données disponibles permettant de <b>justifier l'utilisation et la sécurité d'emploi</b> dans ces nouvelles conditions</li> </ul>
Si la recherche prévoit d'utiliser un <b>placebo</b>		Fournir uniquement les <b>données relatives à la qualité du produit fini (i.e. placebo)</b> et les annexes de la première partie du dossier.

## Recherche biomédicale portant sur un produit sanguin labile

Il n'y a pas de dossier technique simplifié dans le cas des produits sanguins labiles, néanmoins :

- 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'Afssaps après évaluation, **le promoteur peut se référer aux données du dossier correspondant, précédemment soumises à l'évaluation de l'Afssaps** et transmet, le cas échéant, toute nouvelle donnée disponible depuis cette précédente demande.
- Lorsque le dossier technique sur lequel porte la recherche figure dans une précédente demande d'autorisation de recherche transmise à l'Afssaps 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'Afssaps les éléments suivants :
  - une **autorisation du propriétaire des données** contenues dans ce dossier technique préexistant permettant à l'Afssaps de s'y référer lors de l'instruction de la nouvelle demande d'autorisation ;
  - 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.

## ABREVIATIONS

---

ABM : Agence de la biomédecine  
AEC : Autorisation d'essai clinique  
Afssaps : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé  
AMS : Autorisation de modification substantielle  
CEB : Collection d'échantillons biologiques  
CHV : Correspondant d'hémovigilance  
CLB : Correspondant local de biovigilance  
CPP : Comité de protection des personnes  
CRH : Centre régional d'hémovigilance  
CSP : Code de la santé publique  
DEMEB : Direction de l'évaluation des médicaments et produits biologiques  
DEPB : Département des produits biologiques  
DM : Dispositif médical  
DMOSSS : Loi du 28 mai 1996 portant diverses mesures d'ordre sanitaire, social et statutaire  
EI : Effet indésirable  
EIG : Effet indésirable grave  
EIGi : Effet indésirable grave inattendu  
ES : Etablissement de santé  
ETS : Etablissement de transfusion sanguine  
Eudract : Base de données européenne des médicaments  
GTE-PSL : Groupe d'experts pour l'évaluation des produits sanguins labiles  
GTSV : Groupe d'experts sur la sécurité virale des produits de santé  
GTTC : Groupe d'experts sur les recherches biomédicales portant sur des produits de thérapie cellulaire  
IDRCB : Identifiant de recherche et collections biologiques  
LOSP : Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique  
PBET : (Unité des) Produits biologiques à effet thérapeutique  
PSL : Produit sanguin labile  
PTA : Produit thérapeutique annexe  
PTC : Préparation de thérapie cellulaire  
RAS : Rapport annuel de sécurité  
RBM : Recherche biomédicale  
SEPSL : (Cellule) « Sécurité et évaluation des produits sanguins labiles »  
SRA : Service de régulation et d'appui