

## ARRETE

### **Arrêté du 4 février 2013 fixant le contenu des demandes d'autorisation initiale, de renouvellement d'autorisation ou de modification d'autorisation des médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement et des établissements ou organismes qui préparent ces produits**

NOR: AFSP1303459A

Version consolidée au 14 février 2013

La ministre des affaires sociales et de la santé,

Vu le règlement (CE) n° 1394/2007 du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n° 726/2004 ;  
Vu le [code de la santé publique](#), notamment ses articles L. 4211-9-1, L. 5121-1 (17°), R. 4211-34, R. 4211-43, R. 5121-210 et R. 5121-214 ;

Sur proposition du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé en date du 19 décembre 2012 et en date du 18 janvier 2013,

Arrête :

#### **Article 1**

Les demandes d'autorisation d'un établissement ou d'un organisme, pour exercer les activités de préparation, conservation, distribution et cession des médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement ainsi que les demandes de renouvellement, sont adressées au directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, dans les conditions prévues à l'[article R. 4211-34 du code de la santé publique](#).

Elles sont accompagnées de l'annexe I au présent arrêté dûment remplie et d'un dossier dont le modèle figure en annexe II du présent arrêté.

#### **Article 2**

Les demandes d'autorisation de modifications substantielles des activités autorisées, prévues à l'[article R. 4211-43 du code de la santé publique](#), sont adressées au directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé dans les conditions prévues à l'article R. 4211-43 du code précité. Elles sont accompagnées de l'annexe I au présent arrêté dûment remplie et d'un dossier dont le modèle figure en annexe III du présent arrêté.

#### **Article 3**

Les demandes d'autorisation et de renouvellement d'autorisation prévues à l'[article R. 5121-210 du code de la santé publique](#) sont adressées au directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé par l'établissement ou l'organisme mentionné aux [articles L. 4211-9-1, L. 5124-3 ou L. 5124-9-1](#) du code précité, par tout moyen permettant d'en accuser réception. Elles sont accompagnées du dossier dont le modèle figure en annexes IV et V au présent arrêté.

#### **Article 4**

Les demandes d'autorisation de modifications ayant un impact sur la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit, prévues à l'[article R. 5121-214 du code de la santé publique](#), sont adressées au directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé par la personne titulaire de l'autorisation par tout moyen permettant d'en accuser réception. Elles sont accompagnées d'un dossier décrivant les modifications apportées au dossier initial en respectant les modèles figurant en annexes IV et V.

#### **Article 5**

Le directeur général de la santé est chargé de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au Journal officiel de la République française.

### ► Annexes

## Article Annexe I

### INFORMATIONS ADMINISTRATIVES

I. - Informations générales relatives au siège social de l'établissement (\*) ou de l'organisme (à ne renseigner que dans les cas où le siège social de l'établissement ou de l'organisme qui sollicite l'autorisation d'exercer les activités est différent de l'établissement ou de l'organisme où ces activités vont s'exercer).

Etablissement ou organisme demandeur :  
 Nom du directeur ou du président :  
 Adresse du siège social :  
 Numéro de téléphone :  
 Numéro de fax :  
 Mél et site internet :  
 Numéro SIREM :

II. - Informations générales relatives à l'établissement (\*) ou à l'organisme.

Nom de l'établissement ou de l'organisme :  
 Adresse :  
 Numéro de téléphone :  
 Numéro de fax :  
 Mél :  
 Numéro SIRET, le cas échéant, numéro FINESS :  
 Nom de la personne responsable :

III. - Le cas échéant, informations générales relative au(x) site(s) de l'établissement ou de l'organisme où les activités sont réalisées.

Pour chaque site, indiquer :  
 Le cas échéant, nom du site :  
 Adresse :  
 Numéro de téléphone :  
 Numéro de fax :  
 Mél :  
 Le cas échéant, indiquer numéro SIRET :  
 Nom du responsable des activités.  
 (\*) Structure disposant d'un SIRET.

## Article Annexe II

DOSSIER DE DEMANDE D'AUTORISATION OU DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION D'ÉTABLISSEMENT OU D'ORGANISME EXERÇANT LES ACTIVITÉS DE PRÉPARATION, DE CONSERVATION, DE DISTRIBUTION OU DE CESSION DE MÉDICAMENTS DE THÉRAPIE INNOVANTE PRÉPARÉS PONCTUELLEMENT (ART. R. 4211-34 DU CODE DE LA SANTÉ PUBLIQUE)

TYPE DE DEMANDE	
Première demande d'autorisation d'établissement ou d'organisme	Renouvellement d'autorisation d'établissement ou d'organisme Numéro de l'autorisation en vigueur

Lorsque la demande émane d'un établissement de santé : fournir une copie du courrier (et de l'avis de réception l'accompagnant) attestant que le directeur de l'agence régionale de santé (ARS), compétent dans la région où se situe le site de l'établissement, a été informé de la demande d'autorisation de mise en œuvre des activités mentionnées à l'article R. 4211-32 du code de la santé publique (CSP) ainsi que, le cas échéant, une copie de tout courrier indiquant les observations éventuelles de l'ARS sur la mise en œuvre de telles activités.

Un site s'entend comme le lieu géographique où sont exercées les activités sollicitées.

1. La lettre de demande, signée par la personne morale qui sollicite la demande d'autorisation, précise notamment :

- la (ou les) activité (s) pour laquelle (ou pour lesquelles) l'établissement ou l'organisme et, le cas échéant, le site sollicitent une autorisation ;
- la nature des tissus et cellules entrant dans la composition du médicament de thérapie innovante préparé ponctuellement ainsi que le mode de conditionnement utilisé ;
- la liste des établissements fournisseurs nationaux ou étrangers de tissus et de cellules entrant dans la composition du médicament de thérapie innovante préparé ponctuellement ;
- la liste des formes pharmaceutiques.

2. Concernant le personnel :

- a) Fournir un organigramme fonctionnel permettant d'identifier les rôles et liens hiérarchiques de l'ensemble du personnel de l'établissement ou de l'organisme et, le cas échéant, du site participant aux activités relatives aux médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement ;
- b) Préciser le nom de la personne responsable (PR) et de la ou des personnes responsables intérimaires (PRI) et fournir les pièces les concernant, sauf si elles ont déjà été fournies lors d'une précédente demande :
  - copie de leur diplôme permettant l'exercice de la médecine, de la pharmacie ou doctorat dans le domaine des sciences de la vie et de la santé ;

- justification de l'expérience prévue à l'article R. 4211-38 du code de la santé publique ;
  - copie de tout document signé et daté portant nomination des PR et PRI ;
  - c) Préciser le nom du responsable des activités et du ou des responsables intérimaires d'activités, le cas échéant, et fournir les pièces les concernant, sauf si elles ont déjà été fournies lors d'une précédente demande :
    - copie de leur diplôme permettant l'exercice de la médecine, de la pharmacie ou doctorat dans le domaine des sciences de la vie et de la santé ;
    - justification de l'expérience prévue à l'article R. 4211-38 du code de la santé publique ;
  - d) Fournir la liste du personnel, sa qualification ainsi que les missions qui lui sont confiées.
3. Concernant les locaux :
- Fournir les éléments suivants :
- a) Document (copie du titre de propriété, du bail de location ou de tout autre document officiel) justifiant de la localisation géographique de l'établissement ou de l'organisme et, le cas échéant, du site ;
  - b) Plan de masse de l'établissement ou de l'organisme et, le cas échéant, du site dans lequel se déroulent la ou les activités sollicitées ;
  - c) Plans cotés des locaux (au format A3) précisant :
    - la répartition des activités dans chaque local et, le cas échéant, les locaux affectés à d'autres activités ;
    - par un fléchage en couleurs, les circuits des personnes, des matières premières, du matériel et des consommables, des produits intermédiaires, des produits finis et des déchets liés aux opérations réalisées ;
    - le cas échéant, les circuits relatifs aux activités à des fins scientifiques ;
    - l'implantation des équipements principaux ;
  - d) Une note technique indiquant :
    - les éléments essentiels des opérations devant être réalisées dans l'établissement ou l'organisme et, le cas échéant, le site ;
    - les conditions de sécurisation des locaux et de la documentation liée aux activités mentionnées à l'article R. 4211-32 du code de la santé publique ;
    - le cas échéant, la description détaillée des systèmes de traitement d'air et d'eau, avec les plans correspondants ;
    - le cas échéant, les dispositions pour le confinement des organismes génétiquement modifiés ;
    - la description de l'organisation mise en place pour la distribution ou la cession des médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement.
4. Concernant le matériel :
- Fournir la liste des matériels essentiels ou critiques nécessaires à l'exercice de chacune des activités sollicitées :

MATÉRIELS	DESCRIPTION SUCCINCTE DU MATÉRIEL (préciser pour chacun des matériels le nombre)	ACTIVITÉS		
		P (14)	Co (15)	D (17)/ Ce (16)
Hotte à flux d'air laminaire				
Congélateur avec enregistrement de température et alarme	Préciser la température			
Matériel de stockage/ conservation en azote liquide ou en vapeur d'azote	Préciser le nombre de cuves d'azote			
Incubateur à CO2				
Irradiateur				
Isolateur				
Elutriateur				
Séparateur de cellules				
Poste de sécurité microbiologique (PSM)	Préciser le type de classe			
Lyophilisateur				
Centrifugeuse/ ultracentrifugeuse				
Autoclave				
Enceintes thermostatées	Préciser la température			
Système de traitement d'eau				
Système de traitement d'air				
Système de contrôle pour enregistrement des températures et alarmes				
Autres équipements : balance, bain-marie... (à préciser)				

(14) P : préparation.  
 (15) Co : conservation.  
 (16) Ce : cession.

(17) D : distribution.

Fournir la liste des systèmes informatisés, notamment le logiciel médico-technique, utilisés pour garantir la traçabilité des produits reçus, préparés, conservés, distribués ou cédés.

5. Concernant les activités/ prestations sous-traitées à des tiers :

ACTIVITÉS/ PRESTATIONS sous-traitées	NOM ET ADRESSE du tiers
Préparation : étape à préciser	
Conservation	
Archivage	
Transport	
Autres : nettoyage, contrôle de la ZAC... (à préciser)	

Pour chacune des activités/ prestations sous-traitées ci-dessus, joindre la convention ou le projet de convention conclu (e) entre l'établissement ou l'organisme et le sous-traitant.

6. Concernant le transport :

Fournir la liste du matériel utilisé pour le transport des médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement :

MATÉRIEL ET ÉQUIPEMENT de transport	TEMPÉRATURE pendant toute l'opération de transport
Container de transport cryogénique	
Récipient isotherme	
Véhicule à compartiments à température dirigée	
Autres (à préciser)	
Nota. — Le tableau est donné à titre indicatif, la liste n'est pas exhaustive et peut être complétée, les intitulés ne sont pas imposés.	

Fournir une description succincte de l'organisation mise en place pour assurer le transport des médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement vers les établissements de santé ou d'autres établissements ou organismes, notamment les mesures permettant de s'assurer, le cas échéant, du respect de la chaîne du froid ainsi que les modalités de recours à un sous-traitant.

7. Concernant la documentation :

Fournir la liste des procédures relatives aux activités réalisées au sein de l'établissement ou de l'organisme et, le cas échéant, du site (ne pas joindre la copie des procédures), y compris la liste des procédures mises en place lorsque des activités à des fins scientifiques sont réalisées dans les mêmes locaux.

### Article Annexe III

DOSSIER DE DEMANDE D'AUTORISATION PRÉALABLE RELATIVE AUX MODIFICATIONS SUBSTANTIELLES DES ACTIVITÉS AUTORISÉES DE PRÉPARATION, CONSERVATION, DISTRIBUTION OU CESSION DE MÉDICAMENTS DE THÉRAPIE INNOVANTE PRÉPARÉS PONCTUELLEMENT (ART. R. 4211-43 DU CODE DE LA SANTÉ PUBLIQUE)

TYPE DE MODIFICATION SUBSTANTIELLE Numéro d'autorisation d'activité : .....	
Modification relative à la préparation d'une nouvelle forme pharmaceutique d'un médicament de thérapie innovante préparé ponctuellement	Modification des locaux ayant une incidence sur les conditions de réalisation des activités
Modification relative aux types d'activités autorisées	Création de nouveaux locaux dans lesquels sont exercées les activités autorisées

I.-Informations générales requises pour tout type de modification substantielle

1. Lettre de demande signée par le représentant légal de la personne morale qui sollicite l'autorisation de modification.

2. Le dossier de demande :

-précise la nature de la ou des modifications envisagées ;

-comprend une note technique décrivant les conséquences des modifications sur l'activité et les opérations qui sont réalisées au sein de l'établissement ou de l'organisme et, le cas échéant, du site, notamment leur impact sur les locaux, le personnel, l'équipement et le matériel.

II.-Informations supplémentaires requises selon le type de modification

1. Modification relative à la préparation d'une nouvelle forme pharmaceutique :

Fournir :

a) Les forme (s) pharmaceutique (s) concernée (s) ;

b) Si ces modifications entraînent une modification des locaux ; renseigner le point 3.

2. Modification relative aux types d'activités autorisées :

En cas de demande d'autorisation d'une activité supplémentaire (préparation, conservation, distribution ou

cession), préciser :

- a) La nature des tissus et/ ou des cellules entrant dans la composition du médicament de thérapie innovante préparé ponctuellement ;
  - b) La liste des établissements nationaux ou étrangers fournisseurs des tissus et des cellules entrant dans la composition du médicament de thérapie innovante préparé ponctuellement ;
  - c) La liste des formes pharmaceutiques ;
  - d) Le plan détaillé (au format A3) et la superficie des locaux concernés, avant et après modification, sur lesquels devront apparaître :
    - la répartition des activités y compris la nouvelle activité sollicitée dans les locaux et, le cas échéant, les locaux affectés à d'autres activités ;
    - par un fléchage couleur, les circuits des personnes, des matières premières, du matériel et des consommables, des produits intermédiaires, des produits finis et des déchets liés aux opérations réalisées ;
    - le cas échéant, les circuits relatifs aux activités à des fins scientifiques ;
    - l'implantation des équipements principaux, y compris le matériel informatique ;
  - e) Une note technique indiquant :
    - les éléments essentiels des opérations devant être réalisés dans l'établissement ou l'organisme et, le cas échéant, le site ;
    - les conditions de sécurisation des locaux et de la documentation liée aux activités mentionnées à l'article R. 4211-32 du code de la santé publique ;
    - le cas échéant, les dispositions pour le confinement des organismes génétiquement modifiés ;
    - la date d'engagement des travaux, le calendrier (comprenant les phases de qualification et de validation).
3. Modification des locaux ayant une incidence sur les conditions de réalisation des activités :

Fournir les éléments suivants :

- a) Le plan détaillé (au format A3) et la superficie des locaux concernés, avant et après modification, sur lesquels devront apparaître :
  - par un fléchage en couleurs, les circuits des personnes, des matières premières, du matériel et des consommables, des produits intermédiaires, des produits finis et des déchets liés aux opérations réalisées ;
  - le cas échéant, l'implantation des nouveaux équipements principaux ;
  - le cas échéant, les circuits relatifs aux activités scientifiques ;
- b) Le cas échéant, la description détaillée des systèmes de traitement d'air et d'eau, avec les plans correspondants ;
- c) Concernant le calendrier et la gestion des travaux :
  - les dispositions mises en œuvre pendant les travaux pour assurer le fonctionnement de l'établissement ou de l'organisme et, le cas échéant, du site, dans le respect des bonnes pratiques en vigueur ;
  - la date d'engagement des travaux, le calendrier (comprenant les phases de qualification et de validation) ;
  - la durée de réalisation de la modification envisagée.

4. Création de nouveaux locaux dans lesquels sont exercées les activités autorisées.

Fournir les éléments suivants :

- a) Un document (copie du titre de propriété, du bail de location ou de tout autre document officiel) justifiant de la localisation géographique de l'établissement ou de l'organisme et, le cas échéant, du site ;
- b) Un plan de masse de l'établissement ou de l'organisme et, le cas échéant, du site dans lequel se déroulent la ou les activités ;
- c) Le plan détaillé (au format A3) et la superficie des locaux précisant :
  - la nouvelle répartition des activités dans les locaux et, le cas échéant, les locaux affectés à d'autres activités ;
  - par un fléchage en couleurs, les circuits des personnes, des matières premières, du matériel et des consommables, des produits intermédiaires, des produits finis et des déchets liés aux opérations réalisées ;
  - le cas échéant, les circuits relatifs aux activités à des fins scientifiques ;
  - l'implantation des équipements principaux, y compris le matériel informatique ;
- d) Une note technique indiquant :
  - les éléments essentiels des opérations devant être réalisées dans l'établissement ou l'organisme et, le cas échéant, le site ;
  - les conditions de sécurisation des locaux et de la documentation liée aux activités mentionnées à l'article R. 4211-32 du code de la santé publique ;
  - le cas échéant, la description détaillée des systèmes de traitement d'air et d'eau, avec les plans correspondants ;
  - le cas échéant, les dispositions pour le confinement des organismes génétiquement modifiés ;
  - la date d'engagement des travaux, le calendrier (comprenant les phases de qualification et de validation).

#### **Article Annexe IV**

##### DOSSIER DE DEMANDE D'AUTORISATION INITIALE, DE RENOUVELLEMENT OU DE MODIFICATION D'AUTORISATION DES MÉDICAMENTS DE THÉRAPIE INNOVANTE PRÉPARÉS PONCTUELLEMENT

Module 1.-Renseignements généraux

1.1. Renseignements administratifs

Fournir les éléments suivants :

- a) Engagement sur l'exhaustivité des données :
  - Un courrier du demandeur s'engageant à avoir déposé l'exhaustivité des données disponibles ;
- b) Type de demande :
  - Préciser s'il s'agit :
    - d'une nouvelle demande d'autorisation ;
    - d'une demande de renouvellement d'autorisation ;
    - d'une demande de modification ;
 (Pour les demandes de modification, le demandeur ne renseigne que les sections concernées, en identifiant les modifications apportées.)
- c) Informations générales sur le dossier de demande d'autorisation :
  - nom du médicament de thérapie innovante préparé ponctuellement, précisant le type de médicament (médicament de thérapie génique, médicament de thérapie cellulaire somatique, médicament issue de l'ingénierie tissulaire et cellulaire, médicament combiné de thérapie innovante) ;
  - nombre prévu de patients concernés par le médicament de thérapie innovante préparé ponctuellement ;

- établissements de santé publics ou privés dans lesquels le médicament de thérapie innovante préparé ponctuellement peut être administré ;
- informations concernant le demandeur de l'autorisation : nom et adresse du demandeur de l'autorisation et nom de la personne responsable.
- 1.2. Résumé des informations relatives au médicament de thérapie innovante préparé ponctuellement, notice et étiquetage
  - 1.2.1. Résumé des informations relatives au produit
    - 1. Nom du médicament de thérapie innovante préparé ponctuellement en précisant le type de médicament (médicament de thérapie génique, médicament de thérapie cellulaire somatique, médicament issu de l'ingénierie tissulaire et cellulaire, médicament combiné de thérapie innovante).
    - 2. Composition du produit :
      - 2.1. Description du produit accompagnée, le cas échéant, d'images et de dessins explicatifs ;
      - 2.2. Composition qualitative et quantitative en substances actives et autres constituants du produit dont la connaissance est nécessaire à une utilisation, une administration ou une implantation correcte du produit. Si le produit contient des cellules ou des tissus, ils doivent être décrits de manière détaillée, y compris l'espèce animale en cas d'origine non humaine. Pour la liste des excipients, voir point 6.1.
    - 3. Forme pharmaceutique.
    - 4. Informations cliniques :
      - 4.1. Indications thérapeutiques ;
      - 4.2. Posologie et instructions détaillées relatives à l'emploi, à l'application, à l'implantation ou à l'administration ;
      - 4.3. Contre-indications ;
      - 4.4. Mises en garde et précautions particulières d'utilisation, notamment précautions particulières que doivent prendre les personnes qui manipulent ces médicaments, les administrent aux patients ou les leur implantent ainsi que les précautions devant éventuellement être prises par le patient ;
      - 4.5. Interactions médicamenteuses et autres interactions ;
      - 4.6. Utilisation en cas de grossesse ou d'allaitement ;
      - 4.7. Effets indésirables ;
      - 4.8. Surdosage (symptômes, mesures d'urgence).
    - 5. Résumé des données précliniques disponibles (pharmacologiques, pharmacocinétiques, toxicité) : Les critères de choix des modèles pertinents (y compris les modèles animaux le cas échéant) doivent être exposés et justifiés dans le résumé préclinique.
    - 6. Informations qualitatives :
      - 6.1. Liste des excipients, y compris des conservateurs ;
      - 6.2. Incompatibilités ;
      - 6.3. Durée de stabilité ;
      - 6.4. Précautions particulières de stockage ;
      - 6.5. Nature et contenu du récipient et dispositif particulier d'utilisation, d'administration ou d'implantation ;
      - 6.6. Précautions et instructions particulières concernant la manipulation et l'élimination du médicament de thérapie innovante non utilisé, et des déchets dérivés de ce médicament.
    - 7. Le nom et l'adresse de l'établissement ou de l'organisme autorisé au titre de l'article. L. 4211-9-1, L. 5124-3 ou L. 5124-9-1 du code de la santé publique et numéro (s) d'autorisation.
    - 8. Date de la première autorisation ou du renouvellement de l'autorisation.
    - 9. Date de mise à jour du résumé des informations relatives aux produits.
  - 1.2.2. Notice
    - a) Pour l'identification du médicament de thérapie innovante préparé ponctuellement :
      - i) Le nom du médicament ;
      - ii) La catégorie thérapeutique ;
      - iii) Dans le cas où le médicament contient des cellules ou des tissus, description de ces cellules ou tissus, y compris l'espèce animale en cas d'origine non humaine ;
      - iv) Dans le cas où le médicament contient des dispositifs médicaux ou des dispositifs médicaux implantables actifs, la description de ces dispositifs ;
    - b) Les indications thérapeutiques ;
    - c) Une énumération des informations nécessaires avant la prise ou l'utilisation du médicament, comprenant :
      - i) Contre-indications ;
      - ii) Précautions d'emploi ;
      - iii) Interactions médicamenteuses et autres interactions ;
      - iv) Mises en garde spéciales ;
      - v) Les excipients dont la connaissance est importante pour une utilisation efficace et sans risque du médicament ;
    - d) Les instructions nécessaires et habituelles pour une bonne utilisation, en particulier :
      - i) La posologie ;
      - ii) Le mode d'emploi, d'application, d'administration ou d'implantation et la voie d'administration ;
 Et, s'il y a lieu, selon la nature du médicament :
      - iii) La fréquence de l'administration en précisant, si nécessaire, le moment auquel le médicament doit être administré ;
      - iv) La durée du traitement ;
      - v) L'action à entreprendre en cas de surdosage (par exemple symptômes, mesures d'urgence) ;
    - e) Une description des effets indésirables pouvant être observés lors de l'usage normal du médicament ;
    - f) Un renvoi à la date de péremption figurant sur l'emballage, avec :
      - i) S'il y a lieu, les précautions particulières de stockage ;
      - ii) Le cas échéant, une mise en garde contre certains signes visibles de détérioration ;
      - iii) Le nom et l'adresse de l'établissement ou de l'organisme titulaire de l'autorisation au titre de l'article L. 4211-9-1, L. 5124-3 ou L. 5124-9-1 du code de la santé publique ;
      - iv) Le nom et l'adresse des sites intervenant dans la préparation, le cas échéant ;
    - g) La date à laquelle la notice a été révisée pour la dernière fois.
  - 1.2.3. Projet d'étiquetage
    - a) Le nom du médicament de thérapie innovante préparé ponctuellement ;

- b) Une description de la (des) substance (s) active (s) en termes qualitatif et quantitatif, notamment lorsque le produit contient des cellules ou des tissus, la mention ce produit contient des cellules d'origine humaine/ animale ainsi qu'une brève description de ces cellules ou de ces tissus ;
- c) La forme pharmaceutique et, s'il y a lieu, le contenu en masse en volume ou en unités de prises ;
- d) Une liste des excipients, y compris des conservateurs ;
- e) Le mode d'emploi, d'application, d'administration ou d'implantation et la voie d'administration ;
- f) Une mise en garde spéciale si elle s'impose pour le médicament ;
- g) La date de péremption en clair ;
- h) Les précautions particulières de stockage ;
- i) Les précautions particulières relatives à l'élimination du médicament non utilisé ou des déchets dérivés du médicament ;
- j) Le nom et l'adresse de l'établissement ou de l'organisme titulaire de l'autorisation au titre de l'article L. 4211-9-1, L. 5124-3 ou L. 5124-9-1 du code de la santé publique ;
- k) Numéro (s) d'autorisation du médicament ;
- l) Le numéro du lot de fabrication, le code du produit et le numéro d'identification du donneur, le cas échéant ;
- m) En cas de médicaments de thérapie innovante à usage autologue, l'identifiant unique du patient et la mention usage autologue uniquement.

#### Module 2.-Renseignements relatifs à la qualité

Introduction : produit fini, substance active et matières de départ.

Le médicament (produit fini) se compose de la substance active formulée dans son conditionnement primaire pour l'usage médical prévu et dans sa combinaison finale pour les médicaments de thérapie innovante combinée.

Les matières de départ sont toutes les matières à partir desquelles la substance active est fabriquée ou extraite. Dans le cas des médicaments biologiques, on entend par matières de départ, toute substance d'origine biologique telle que des micro-organismes, des organes et des tissus d'origine végétale ou animale, des cellules ou liquides biologiques (dont le sang ou le plasma) d'origine humaine ou animale, et des constructions cellulaires biotechnologiques (substrats cellulaires, qu'ils soient recombinants ou non, y compris des cellules souches).

Les matières premières sont les matières utilisées durant la fabrication de la substance active (milieux de culture, facteurs de croissance) et qui ne sont pas destinées à faire partie de la substance active.

Il convient de fournir la description du système que le titulaire de l'autorisation mentionnée à l'article L. 5121-1 (17°) du code de la santé publique entend établir et maintenir afin d'assurer la traçabilité de chaque produit, depuis ses matières de départ et matières premières, y compris toutes les substances en contact avec les tissus ou cellules qu'il peut contenir, jusqu'au patient.

Dans la mesure du possible, l'ensemble des renseignements indiqués dans les paragraphes 2. S et 2. P devront être fournis.

Les spécificités de certaines catégories de produits sont précisées dans le paragraphe 2. X. Lors de la soumission du dossier, les données correspondantes devront être versées dans les sections pertinentes des chapitres 2. S et 2. P.

Dans certains cas particuliers, il peut-être difficile de distinguer la substance active du produit fini, notamment lorsque la totalité des opérations sont réalisées sans étape de conservation. Le demandeur peut donc, en le justifiant, verser la totalité des données uniquement dans le paragraphe concernant le produit fini.

2. S. Substance active.

2. S. 1. Informations générales :

2. S. 1.1. Dénomination ;

2. S. 1.2. Description ;

2. S. 1.3. Propriétés générales.

2. S. 2. Préparation :

2. S. 2.1. Etablissement (s) ou organisme (s) préparant la substance active.

Logigramme indiquant pour les différents sites impliqués dans les activités de prélèvement des tissus ou des cellules, de préparation, de conservation de la substance active : les coordonnées, le type d'activité et les références des autorisations mentionnées aux articles L. 1242-1 et L. 4211-9-1, L. 5124-3 ou L. 5124-9-1 du code de la santé publique ;

2. S. 2.2. Description détaillée du procédé de préparation et des contrôles.

2. S. 2.3. Contrôles des matières de départ et des matières premières :

2. S. 2.3.1. Contrôles des matières de départ :

2. S. 2.3.1.1. Source et origine des cellules ou des tissus ;

2. S. 2.3.1.2. Description des modalités de prélèvement ;

2. S. 2.3.1.3. Description des contrôles effectués sur chaque don, notamment la sélection clinique et biologique des donneurs ;

2. S. 2.3.1.4. Contrôles du vecteur et des matières de départ utilisées pour produire le vecteur, le cas échéant ;

2. S. 2.3.2. Contrôles des produits et matériels entrant en contact avec les tissus et les cellules ;

2. S. 2.4. Contrôles des étapes critiques et des produits intermédiaires ;

2. S. 2.5. Validation et/ ou évaluation du procédé ;

2. S. 2.6. Développement du procédé de préparation.

2. S. 3. Caractérisation :

2. S. 3.1. Identité ;

2. S. 3.2. Pureté, impuretés ;

2. S. 3.3. Activité ;

2. S. 3.4. Autres propriétés : stabilité génétique, tumorigénicité.

2. S. 4. Contrôles de la substance active :

2. S. 4.1. Spécifications ;

2. S. 4.2. Description des procédures analytiques ;

2. S. 4.3. Validation des procédures analytiques ;

2. S. 4.4. Analyse des séries de préparation ;

2. S. 4.5. Justification des spécifications.

2. S. 5. Etalons et préparations de référence.

2. S. 6. Conditionnement et système de fermeture.

- 2. S. 7. Stabilité :
- 2. S. 7.1. Conditions de conservation de la substance active ;
- 2. S. 7.2. Etudes de stabilité et conclusion ;
- 2. S. 7.3. Protocole de stabilité après octroi de l'autorisation.
- 2. S. 8. Conditions de transport de la substance active.
- 2. P. Produit fini.
- 2. P. 1. Description et composition du médicament de thérapie innovante préparé ponctuellement :
- 2. P. 1.1. Composition qualitative et quantitative ;
- 2. P. 1.2. Opérations à réaliser avant l'administration du médicament de thérapie innovante préparé ponctuellement.
- 2. P. 2. Développement du médicament de thérapie innovante préparé ponctuellement :
- 2. P. 2.1. Le cas échéant, produits entrant dans la composition du médicament de thérapie innovante préparé ponctuellement : excipients et autres composants du médicament de thérapie innovante préparé ponctuellement (dispositif médical, matrice...) ;
- 2. P. 2.2. Justification du choix des composants et de leurs concentrations ;
- 2. P. 2.3. Développement du procédé de préparation ;
- 2. P. 2.4. Description et justification du conditionnement primaire et du système de fermeture ;
- 2. P. 2.5. Description et justification de la qualité microbiologique ;
- 2. P. 2.6. Compatibilités entre le produit fini et le matériel du conditionnement primaire ;  
Le cas échéant, l'interaction et la compatibilité entre les gènes, les cellules et/ ou les tissus et les composants structurels doivent être décrits.
- 2. P. 3. Préparation :
- 2. P. 3.1. Etablissement (s) ou organisme (s) impliqués dans la préparation.  
Logigramme indiquant pour les différents sites impliqués dans les activités de préparation, de conservation, de distribution, de cession du médicament de thérapie innovante préparé ponctuellement : les coordonnées, le type d'activité et les références des autorisations mentionnées aux articles L. 4211-9-1, L. 5124-3 ou L. 5124-9-1 du code de la santé publique ;
- 2. P. 3.2. Description qualitative et quantitative d'une série de préparation de médicament de thérapie innovante préparé ponctuellement ;
- 2. P. 3.3. Description du procédé de préparation et des contrôles en cours ;
- 2. P. 3.4. Contrôles des étapes critiques et des produits intermédiaires ;
- 2. P. 3.5. Validation et/ ou évaluation du procédé.
- 2. P. 4. Contrôle des excipients et des autres constituants (support, matrice...) :
- 2. P. 4.1. Spécifications ;
- 2. P. 4.2. Description des procédures analytiques ;
- 2. P. 4.3. Validation des procédures analytiques ;
- 2. P. 4.4. Justification des spécifications.
- 2. P. 5. Contrôles du produit fini :
- 2. P. 5.1. Spécifications ;
- 2. P. 5.2. Description des procédures analytiques ;
- 2. P. 5.3. Validation des procédures analytiques ;
- 2. P. 5.4. Analyse des séries de préparation ;
- 2. P. 5.5. Caractérisation des impuretés ;
- 2. P. 5.6. Justification des spécifications.
- 2. P. 6. Etalons et préparations de référence.
- 2. P. 7. Conditionnement et système de fermeture.
- 2. P. 8. Stabilité :
- 2. P. 8.1. Conditions de conservation du produit fini ;
- 2. P. 8.2. Etudes de stabilité et conclusion ;
- 2. P. 8.3. Protocole de stabilité après octroi de l'autorisation.
- 2. P. 9. Médicaments combinés de thérapie innovante.  
Cette section correspond aux exigences supplémentaires portant sur le dispositif médical lui-même.  
Le dispositif médical ou le dispositif médical implantable actif peut faire partie intégrante de la substance active.  
Lorsque le dispositif médical ou le dispositif médical implantable actif est combiné aux cellules lors de la fabrication, de l'application ou de l'administration des produits finis, il doit être considéré comme faisant partie intégrante du produit fini.  
Des données relatives aux dispositifs médicaux ou aux dispositifs médicaux implantables actifs (faisant partie intégrante de la substance active ou du produit fini) qui revêtent une importance pour l'évaluation du médicament combiné de thérapie innovante doivent être fournies. Ces données comprennent :
- 2. P. 9.1. Destination du ou des dispositifs médicaux telle que définie à l'article R. 5211-4 du code de la santé publique ;
- 2. P. 9.2. Spécifications de conception, y compris les normes appliquées et les résultats de l'analyse de risque :  
-des éléments attestant la conformité du dispositif médical aux exigences essentielles mentionnées dans l'arrêté du 15 mars 2010 fixant les conditions de mise en œuvre des exigences essentielles applicables aux dispositifs médicaux, pris en application de l'article R. 5211-24 du code de la santé publique doivent être fournis ;  
-le cas échéant, des éléments attestant la conformité du dispositif médical implantable ou du dispositif médical implantable fabriqués à partir de tissus d'origine animale aux exigences mentionnées dans le décret n° 2005-1180 du 13 septembre 2005 relatif aux spécifications détaillées précisant les exigences essentielles auxquelles doivent se conformer les dispositifs médicaux fabriqués à partir de tissu d'origine animale doivent être fournis ;  
-si possible, les résultats de toute évaluation du dispositif médical ou du dispositif médical implantable actif réalisée par un organisme habilité devront être fournis.
- 2. P. 9.3. Lorsque les normes mentionnées à l'article R. 5211-18 du code de la santé publique ne sont pas appliquées entièrement, description des solutions apportées pour satisfaire aux exigences essentielles mentionnées aux articles R. 5211-22 et suivants du code de la santé publique qui s'appliquent au produit.
- 2. P. 9.4. Démonstration de la compatibilité du dispositif médical avec les autres composants du médicament de thérapie innovante préparé ponctuellement ;



L'interaction et la compatibilité entre les gènes, les cellules ou les tissus et les composants structurels doivent être décrites.

2. X. Renseignements spécifiques à certaines catégories de produits

2. X. 1. Exigences spécifiques concernant les médicaments de thérapie génique contenant une ou plusieurs séquences d'acide nucléique recombinant ou un ou plusieurs micro-organismes ou virus génétiquement modifiés : Le médicament (produit fini) se compose d'une ou plusieurs séquences d'acide nucléique ou d'un ou plusieurs micro-organismes ou virus génétiquement modifiés, formulés dans leur conditionnement primaire pour l'usage médical prévu. Le médicament (produit fini) peut être combiné à un dispositif médical ou un dispositif médical implantable actif.

La substance active se compose d'une ou plusieurs séquences d'acide nucléique ou d'un ou plusieurs micro-organismes ou virus génétiquement modifiés.

a) Des informations doivent être fournies sur l'ensemble des matières de départ utilisées pour fabriquer la substance active ;

b) En ce qui concerne les produits contenant un micro-organisme ou un virus, des données doivent être fournies sur la modification génétique, l'analyse de la séquence, l'atténuation de la virulence, le tropisme pour des tissus et des types cellulaires spécifiques, la dépendance du micro-organisme ou du virus vis-à-vis du cycle cellulaire, la pathogénicité et les caractéristiques de la souche parentale ;

c) Les impuretés liées au procédé et au produit doivent être décrites dans les chapitres pertinents du dossier, et en particulier les virus contaminants compétents pour la réplication si le vecteur est conçu pour ne pas y être apte ;

d) Dans le cas des plasmides, les différentes formes de plasmides doivent être quantifiées pendant toute la durée de vie du produit.

2. X. 2. Exigences spécifiques concernant les médicaments de thérapie cellulaire somatique et les produits d'ingénierie tissulaire :

Le médicament (produit fini) se compose de la substance active formulée dans son conditionnement primaire pour l'usage médical prévu et dans sa combinaison finale pour les médicaments de thérapie innovante combinée.

La substance active se compose de cellules et/ ou tissus ayant fait l'objet d'opérations d'ingénierie.

Les substances additionnelles (par exemple, supports, matrices, dispositifs, biomatériaux, biomolécules et/ ou autres composants) qui sont combinées à des cellules manipulées dont elles font partie intégrante doivent être considérées comme des matières de départ, même si elles ne sont pas d'origine biologique.

Les matières utilisées durant la fabrication de la substance active (milieux de culture, facteurs de croissance) et qui ne sont pas destinées à faire partie de la substance active sont considérées comme des matières premières.

2. X. 2.1. Matières de départ :

a) Des données résumées doivent être fournies sur le prélèvement et le contrôle des cellules et tissus humains utilisés comme matières de départ. Si des cellules ou des tissus malades (tissus cancéreux, par exemple) sont utilisés comme matières de départ, leur utilisation doit être justifiée ;

b) Si des populations de cellules allogéniques sont regroupées, les stratégies de mélange et les mesures destinées à assurer leur traçabilité doivent être décrites ;

c) La variabilité potentielle introduite par des cellules et tissus humains ou animaux doit être prise en compte lors de la validation du procédé de fabrication, de la caractérisation de la substance active et du produit fini, du développement de contrôles ainsi que lors de la définition des spécifications et de la stabilité ;

d) Dans le cas de produits xénogéniques à base de cellules, des données sur la provenance des animaux (notamment leur origine géographique, l'élevage, l'âge), les critères d'acceptation spécifiques, les mesures permettant de prévenir et de suivre les infections chez les animaux sources/ donneurs, la détection d'agents infectieux chez les animaux, y compris les virus et micro-organismes transmis verticalement, et des éléments sur la qualité des installations animales doivent être fournis ;

e) Dans le cas des produits à base de cellules d'animaux génétiquement modifiés, les caractéristiques spécifiques des cellules liées à la modification génétique doivent être décrites. Une description détaillée de la méthode de création et de la caractérisation de l'animal transgénique doit être fournie ;

f) Les systèmes d'essais de toutes substances additionnelles (supports, matrices, dispositifs, biomatériaux, biomolécules ou autres composants) qui sont associées à des cellules modifiées dont elles font partie intégrante doivent être décrits et justifiés.

2. X. 2.2. Procédé de fabrication :

a) Des données pertinentes doivent être fournies sur les caractéristiques de la population ou du mélange de cellules en termes d'identité, de pureté (agents microbiens adventices et contaminants cellulaires, par exemple), viabilité, activité, caryologie, tumorigénicité et adéquation par rapport à l'usage médical prévu. La stabilité génétique des cellules doit être démontrée ;

b) Des informations qualitatives et quantitatives, si possible, doivent être fournies sur les impuretés liées au produit et au procédé, de même que sur toute substance susceptible d'introduire des produits de dégradation durant la production. Le niveau d'identification et de quantification des impuretés doit être justifié ;

c) Si certains tests de libération ne peuvent pas être effectués sur la substance active ou le produit fini, mais uniquement sur des produits intermédiaires clés ou dans le cadre des contrôles réalisés au cours du procédé, il y a lieu de le justifier ;

d) Lorsque des molécules biologiquement actives (telles que des facteurs de croissance, des cytokines) sont présentes en tant que composants du produit à base de cellules, leur impact et leur interaction avec d'autres composants de la substance active doivent être caractérisés ;

e) Lorsqu'une structure tridimensionnelle fait partie intégrante de la fonction prévue, l'état de différenciation, l'organisation structurelle et fonctionnelle des cellules et, le cas échéant, de la matrice extracellulaire générée doivent être pris en compte dans la caractérisation de ces produits à base de cellules. Si nécessaire, des études non cliniques doivent compléter la caractérisation physico-chimique.

2. X. 2.3. Excipients :

En ce qui concerne le ou les excipients utilisés dans les médicaments à base de tissus ou de cellules (par exemple, les composants du milieu de transport), les exigences concernant les nouveaux excipients, telles qu'elles figurent dans l'arrêté du 23 avril 2004 fixant les normes et protocoles applicables aux essais analytiques, toxicologiques et pharmacologiques ainsi qu'à la documentation clinique auxquels sont soumis les médicaments ou produits mentionnés à l'article L. 5121-8 du code de la santé publique, s'appliquent, à moins que des données n'existent

sur les interactions entre les cellules ou tissus et les excipients.

### 2. X. 3. Cellules génétiquement modifiées :

Le médicament (produit fini) se compose de cellules génétiquement modifiées, formulées dans leur emballage final immédiat pour l'usage médical prévu. Le médicament (produit fini) peut être combiné à un dispositif médical ou un dispositif médical implantable actif.

Dans le cas des produits se composant de vecteurs viraux, les matières de départ sont les composants à partir desquels le vecteur viral est obtenu, c'est-à-dire le lot de semence primaire du vecteur viral ou les plasmides utilisés pour transférer les cellules d'emballage et la banque cellulaire primaire de la lignée cellulaire d'emballage.

Dans le cas de cellules génétiquement modifiées, les matières de départ sont les composants utilisés pour obtenir les cellules génétiquement modifiées, c'est-à-dire les matières de départ utilisées pour produire le vecteur, le vecteur et les cellules humaines ou animales. Les principes des bonnes pratiques en matière de fabrication mentionnés aux alinéas premier et troisième de l'article L. 5121-5 du code de la santé publique s'appliquent à partir du système de banque utilisé pour produire le vecteur.

Des informations doivent être fournies sur l'ensemble des matières de départ utilisées pour fabriquer la substance active, y compris les produits nécessaires pour la modification génétique de cellules humaines ou animales et, le cas échéant, la culture et la conservation ultérieures des cellules génétiquement modifiées, en tenant compte de l'absence éventuelle d'étapes de purification ;

En ce qui concerne les cellules génétiquement modifiées, les caractéristiques des cellules avant et après la modification génétique, de même qu'avant et après toute procédure ultérieure de congélation/ stockage, doivent être contrôlées.

Pour ce qui est des cellules génétiquement modifiées, outre les exigences spécifiques relatives aux médicaments de thérapie génique, les exigences de qualité concernant les médicaments de thérapie cellulaire somatique et les produits d'ingénierie tissulaire (voir le point 2. X. 2) doivent s'appliquer.

### Module 3.-Renseignements relatifs aux données non cliniques

En raison des propriétés structurelles et biologiques spécifiques et variées des médicaments de thérapie innovante, les exigences relatives aux données non cliniques des médicaments peuvent ne pas être applicables à certains types de médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement. Le demandeur peut alors, en le justifiant ne pas fournir de données dans certaines sections.

La logique justifiant le développement non clinique et les critères de choix des modèles pertinents (y compris les modèles animaux le cas échéant) devront être explicités.

Des éléments spécifiques aux médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement devront être fournis sur la sécurité, la biocompatibilité et l'adéquation de l'ensemble des composants structurels et de toute substance additionnelle (biomolécules, biomatériaux et substances chimiques) qui sont présents dans le produit fini. Les propriétés physiques, mécaniques, chimiques et biologiques doivent être prises en compte.

De façon générale, les renseignements du module 3 devront comprendre :

#### 3.1. Rapports d'études.

##### 3.1.1. Données de pharmacologie :

###### 3.1.1.1. Pharmacodynamique primaire ;

###### 3.1.1.2. Pharmacodynamique secondaire ;

###### 3.1.1.3. Pharmacologie de sécurité ;

###### 3.1.1.4. Interactions pharmacodynamiques.

##### 3.1.2. Pharmacocinétique :

###### 3.1.2.1. Méthodes analytiques et rapports de validation ;

###### 3.1.2.2. Absorption ;

###### 3.1.2.3. Distribution. Le cas échéant, les études de biodistribution doivent porter sur le risque de transmission à la lignée germinale ;

###### 3.1.2.4. Métabolisme ;

###### 3.1.2.5. Excrétion ;

###### 3.1.2.6. Interactions pharmacocinétique lors de la biodistribution ;

###### 3.1.2.7. Autres études pharmacocinétiques.

##### 3.1.3. Données de toxicologie :

###### 3.1.3.1. Etudes de toxicité en dose unique ;

###### 3.1.3.2. Etudes de toxicité en doses répétées ;

###### 3.1.3.3. Etudes de génotoxicité :

###### 3.1.3.3.1. in vitro ;

###### 3.1.3.3.2. in vivo.

###### 3.1.3.4. Etudes de carcinogénicité :

###### 3.1.3.4.1. Etudes à long terme ;

###### 3.1.3.4.2. Etudes à court et moyen termes ;

###### 3.1.3.4.3. Autres études comprenant des études d'intégration pour tout médicament de thérapie génique sauf justification.

###### 3.1.3.5. Etudes sur les fonctions de reproduction et sur le développement ;

###### 3.1.3.6. Etude de tolérance locale ;

###### 3.1.3.7. Autres études de toxicité disponibles.

#### 3.2. Références bibliographiques.

#### 3.3. Exigences spécifiques pour certains types de produits.

##### 3.3.1. Exigences spécifiques concernant les médicaments de thérapie génique :

Afin de déterminer l'étendue et la nature des études non cliniques nécessaires pour juger du niveau approprié des données de sécurité non clinique, la conception et le type du médicament de thérapie génique doivent être pris en compte.

###### 3.3.1.1. Pharmacologie :

a) Des études in vitro et in vivo justifiant l'usage thérapeutique envisagé (études pharmacodynamiques prouvant la validité du concept) doivent être fournies en utilisant des modèles et des espèces animales pertinentes, conçus pour faire apparaître que la séquence d'acide nucléique atteint la cible souhaitée (organe ou cellules) et qu'elle remplit la fonction souhaitée (niveau d'expression et activité fonctionnelle). La durée d'expression de la séquence

d'acide nucléique et le schéma de doses envisagé dans les études cliniques doivent être indiqués ;

b) Sélectivité vis-à-vis d'une cible : lorsque le médicament de thérapie génique est destiné à avoir une fonctionnalité sélective ou limitée à une cible, des études destinées à confirmer la spécificité et la durée de fonctionnalité et d'activité dans les cellules et les tissus cibles doivent être fournies.

#### 3.3.1.2. Pharmacocinétique :

Les études de biodistribution doivent comporter des recherches sur la persistance, l'élimination et la mobilisation ainsi que sur le risque de transmission à la lignée germinale.

#### 3.3.1.3. Toxicologie :

Les études de toxicité par administration unique peuvent être combinées avec des études de sécurité pharmacologique et pharmacocinétique, notamment pour étudier la persistance.

Les études de toxicité par administration répétée doivent être fournies lorsque des dosages multiples sont prévus. Le mode et le schéma d'administration doivent correspondre étroitement au dosage clinique prévu. Une justification de la durée des études doit être fournie.

Les études de génotoxicité type ne seront menées que si elles sont nécessaires pour tester une impureté spécifique ou un composant du vecteur.

En fonction du type de produit, le potentiel tumorigène doit être évalué dans le cadre de modèles in vivo/ in vitro pertinents.

Toxicité pour la reproduction et le développement : des données concernant les effets sur la fécondité et la fonction reproductrice générale doivent être fournies. Des études de toxicité embryofœtale et périnatale ainsi que des études de transmission à la ligne germinale doivent être fournies sur la base du type de produit concerné, sauf disposition contraire dûment justifiée dans la demande.

Études de toxicité additionnelles :

-études d'intégration : des études d'intégration doivent être fournies pour tout médicament de thérapie génique, à moins que l'absence de telles études ne soit scientifiquement justifiée, par exemple lorsque les séquences d'acide nucléique n'entrent pas dans le noyau de la cellule. En ce qui concerne les médicaments de thérapie génique qui ne sont pas supposés aptes à l'intégration, des études d'intégration doivent être réalisées si les données de biodistribution font apparaître un risque de transmission à la lignée germinale ;

-immunogénicité et immunotoxicité : les effets immunogéniques et immunotoxiques potentiels doivent être étudiés.

#### 3.3.2. Exigences spécifiques concernant les médicaments de thérapie cellulaire somatique et les produits de l'ingénierie tissulaire :

##### 3.3.2.1. Pharmacologie :

Les études pharmacologiques primaires doivent être de nature à démontrer la validité du concept. L'interaction entre les produits à base de cellules et les tissus environnants doit être étudiée.

La quantité de produit nécessaire pour obtenir l'effet désiré/ la dose efficace et, selon le type de produit, la fréquence d'administration de la dose doivent être déterminées.

Le cas échéant, des études pharmacologiques secondaires pour évaluer les effets physiologiques potentiels qui ne sont pas liés à l'effet thérapeutique souhaité du médicament de thérapie cellulaire somatique, du produit d'ingénierie tissulaire ou de substances additionnelles, devront être fournies.

##### 3.3.2.2. Pharmacocinétique :

Les études pharmacocinétiques conventionnelles visant à étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion ne sont pas requises. Toutefois, des paramètres tels que la viabilité, la longévité, la distribution, la croissance, la différenciation et la migration doivent être étudiés en fonction du type de produit concerné, sauf disposition contraire dûment justifiée dans la demande.

En ce qui concerne les médicaments de thérapie cellulaire somatique et les produits d'ingénierie tissulaire, produisant systématiquement des biomolécules actives, la distribution, la durée et le niveau d'expression de ces molécules doivent être étudiés.

##### 3.3.2.3. Toxicologie :

a) La toxicité du produit fini doit être évaluée. Les essais individuels sur une ou plusieurs substances actives, des excipients, des substances additionnelles et toute impureté liée au processus doivent être pris en considération ;

b) La durée des observations peut être supérieure à celle des études de toxicité types et la durée de vie prévue du médicament, de même que son profil pharmacocinétique et pharmacodynamique, doivent être pris en considération. Une justification de la durée doit être fournie.

Des études conventionnelles de carcinogénicité et de génotoxicité ne sont pas requises, sauf en ce qui concerne le potentiel tumorigénique du produit. Dans le cas de produits à base de cellules contenant des cellules animales, les questions de sécurité spécifiques associées, telles que la transmission de pathogènes xénogéniques aux êtres humains, doivent être étudiées.

#### Module 4.-Renseignements relatifs aux données cliniques justifiant l'utilisation thérapeutique

Les données cliniques justifiant l'intérêt thérapeutique du produit peuvent être parcellaires voire inexistantes. Dans ces cas, l'absence de données cliniques devra être justifiée et le bénéfice attendu pour le patient devra être documenté.

Le cas échéant, les données cliniques pourront être basées sur des résultats obtenus dans des essais cliniques utilisant des produits similaires pour la même indication ou des indications similaires.

Dans tous les cas, un plan de suivi de la sécurité et de l'efficacité devra être inclus dans un plan de gestion des risques.

Le module 4 devra comprendre :

4.1. Rapports des études cliniques justifiant notamment les indications thérapeutiques et la sécurité du produit.

4.2. Cas où les essais cliniques n'ont pu être réalisés :

4.2.1. Raisons pour lesquelles les essais cliniques n'ont pu être réalisés ;

4.2.2. Justification sur le fait qu'il n'existe pas au moment de la demande d'autorisation de traitement approprié pour améliorer l'état du patient et que le traitement en cause apparaît comme la seule chance de lui éviter une issue fatale à court terme ;

4.2.3. Preuve que le patient, son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée en application de l'article L. 1111-6 du code de la santé publique a reçu du médecin prescripteur une information adaptée à sa situation sur l'absence d'alternative thérapeutique, les risques courus, les contraintes et le bénéfice susceptible d'être apporté par le médicament ;

4.2.4. Justification sur le fait que le médicament est susceptible de présenter un bénéfice pour le patient et que l'état des connaissances scientifiques laisse préjuger de son efficacité et de sa sécurité ;

4.2.5. Données de sécurité et d'efficacité éventuellement disponibles.

4.3. Références bibliographiques.

4.4. Lorsque l'application clinique de médicaments de thérapie innovante nécessite une thérapie spécifique concomitante et fait intervenir des interventions chirurgicales, la procédure thérapeutique dans son ensemble doit être étudiée et décrite. Des données sur la standardisation et l'optimisation de ces procédures au cours du développement clinique doivent être fournies.

Lorsque des dispositifs médicaux utilisés dans le cadre d'interventions chirurgicales en vue de l'application, l'implantation ou l'administration de médicaments de thérapie innovante ont pu avoir un impact sur l'efficacité ou la sécurité du produit de thérapie innovante, des données sur ces dispositifs doivent être fournies.

Les compétences spécifiques requises pour appliquer, implanter, administrer ou assurer le suivi doivent être définies. Si nécessaire, le plan de formation des professionnels des soins de santé en ce qui concerne les procédures d'utilisation, d'application, d'implantation ou d'administration de ces produits doit être indiqué.

4.5. Description du plan de suivi de la sécurité et de l'efficacité dans un plan de gestion des risques.

4.6. Description du système de pharmacovigilance.

## **Article Annexe V**

### RENSEIGNEMENTS RELATIFS À LA SÉCURITÉ VIRALE

Ces données doivent être fournies pour le médicament de thérapie innovante préparé ponctuellement et pour tout produit d'origine biologique entrant dans la composition du produit fini ou utilisés au cours de sa préparation.

Si le demandeur estime que certaines sections ne sont manifestement pas pertinentes, il précise qu'elles sont sans objet en le justifiant.

1. Matières premières d'origine biologique :

1.1. Matériel de départ : conditions de prélèvement du donneur, éléments de sélection clinique et biologique.

1.2. Autres matières premières biologiques (produits thérapeutiques annexes, dispositifs médicaux, excipients...) :

1.2.1. Matières premières d'origine humaine : origine des dons, éléments de sélection des donneurs, méthodes de prélèvements, volumes des pools ;

1.2.2. Matières premières d'origine animale : espèce, type de tissu ou organe utilisé, pays d'origine des animaux, conditions d'élevage et état sanitaire des animaux, contrôles vétérinaires, méthodes de prélèvement, volume des pools ;

1.2.3. Cultures cellulaires : nature de cellules (primaires, diploïdes, lignées continues), historique et référence des cellules ;

1.2.4. Fermentation bactérienne : composition des milieux de culture ;

1.2.5. Matières premières biologiques utilisées au cours du procédé de préparation : préciser l'étape de la préparation au cours de laquelle le produit est utilisé, ainsi que le nom du fournisseur, et si une étape d'inactivation/élimination virale est mise en œuvre telle qu'une irradiation.

1.3. Contrôles virologiques effectués sur les matières premières :

1.3.1. Matières premières d'origine humaine ou animale : contrôles virologiques réalisés sur les prélèvements et/ou les pools ;

1.3.2. Cultures cellulaires : tests utilisés pour la détection de virus endogènes et adventices pour la qualification virologique des banques.

1.4. Autres données, en tant que de besoin :

1.4.1. Pour chaque matière première d'origine biologique, le certificat du fournisseur attestant de l'origine du matériel concerné, des éventuels contrôles virologiques spécifiques et, le cas échéant, des étapes d'élimination ou d'inactivation virale mises en œuvre ;

1.4.2. Pour les produits issus de ruminants, le certificat de conformité à la pharmacopée européenne concernant l'encéphalopathie spongiforme subaiguë transmissible s'il a été octroyé par la direction européenne pour la qualité des médicaments ou, à défaut de celui-ci, les données relatives à la sécurité virale au regard des agents transmissibles non conventionnels, en complément des données concernant la sécurité virale au regard du risque de transmission des virus conventionnels.

2. Procédé de préparation :

2.1. Description détaillée du procédé de préparation, indiquant le cas échéant les conditions opératoires des étapes du procédé dédiées à éliminer ou inactiver les virus ;

2.2. Etudes de validation virale du procédé de préparation ;

2.2.1. Résultats des études de validation relatives à l'élimination ou l'inactivation virale : réduction d'échelle, protocoles et rapports des études de validation virale du procédé de préparation ;

2.2.2. Description du nettoyage et de la décontamination du matériel de préparation.

3. Contrôles virologiques réalisés pendant le procédé de préparation, auxquels sont joints les rapports complets de chaque contrôle réalisé.

Fait le 4 février 2013.

Pour la ministre et par délégation :

Le directeur général de la santé,

J.-Y. Grall