

**MINISTÈRE DE LA SANTÉ,
DE LA FAMILLE ET DES PERSONNES HANDICAPÉES**

Arrêté du 3 février 2003 fixant le contenu du dossier accompagnant la demande d'autorisation des procédés de préparation, de conservation et de transformation des cellules et des produits de thérapie cellulaire

NOR : SANP0320310A

Le ministre de la santé, de la famille et des personnes handicapées,

Vu le code de la santé publique, et notamment les articles L. 1243-6, L. 1261-3 et R. 672-48 ;

Vu la proposition du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé en date du 31 décembre 2002,

Arrête :

Art. 1^{er}. – Le dossier prévu à l'article R. 672-48 du code de la santé publique susvisé et accompagnant la demande d'autorisation de procédés de préparation, de conservation et de transformation des cellules ou les demandes d'autorisation de produits de thérapie cellulaire est adressé, en cinq exemplaires, par les établissements ou les organismes au directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Il comporte les informations suivantes :

I. – Liste des établissements et organismes concernés par la demande d'autorisation de procédé

- a) Nom, adresse et statut de l'établissement ou de l'organisme demandeur de l'autorisation ;
- b) Nom et coordonnées de la personne responsable du dossier ;
- c) Nom et adresse de l'établissement prélevant les cellules (cellules autologues, allogéniques, xénogéniques) ;
- d) Le cas échéant, nom et adresse de l'importateur ou de l'établissement fournissant les cellules ;
- e) Nom et adresse de :
 - l'organisme ou l'établissement préparant les cellules ou le produit de thérapie cellulaire ;
 - l'organisme ou l'établissement chargé du contrôle de la qualité des produits ;
 - l'organisme et l'établissement responsables de la libération des cellules ou du produit de thérapie cellulaire, la libération étant l'attestation par le responsable médico-technique de la conformité du produit aux spécifications ;
- f) Nom et adresse de l'établissement d'administration des cellules ou du produit de thérapie cellulaire.

II. – Renseignements concernant le procédé

- a) Plans cotés des locaux mentionnant les équipements nécessaires à la mise en œuvre du procédé et leur localisation, ainsi que le circuit de déroulement du procédé ;
- b) Diagramme des flux, des matières et des personnels dédiés au procédé ;
- c) Description schématique du procédé de préparation, de conservation ou de transformation du produit de thérapie cellulaire ;
- d) Données détaillées de chacune des étapes du procédé (y compris, le cas échéant, celles réalisées par le ou les sous-traitants) incluant la description de l'équipement et du matériel dédiés à chacune de ces étapes et contrôle en cours à chacune de ces étapes ;
- e) Résultats des plans de validation de chacune des étapes du procédé, y compris, pour les étapes d'élimination/inactivation virale, les données des études de validation virale ;
- f) Critères de contrôle de la qualité permettant la libération du produit de thérapie cellulaire tel qu'il résulte du procédé ;
- g) Procédures de nettoyage et de décontamination des locaux et des équipements ;
- h) Systèmes et circuits d'élimination des déchets et, s'il y a lieu, modalités d'élimination des déchets à risques ;
- i) Résultats des plans de validation des procédures et systèmes mentionnés au g et au h ;
- j) Système d'assurance de la qualité afférent à la préparation, la conservation et la transformation du produit de thérapie cellulaire ou des cellules résultant de la mise en œuvre du procédé.

En outre, ces données sont accompagnées d'un rapport de synthèse explicitant le choix du procédé.

III. – Renseignements concernant les cellules ou le produit de thérapie cellulaire

1^o Matériel biologique objet du procédé

Organes, tissus, cellules, fluides biologiques, cellules provenant d'une banque de cellules :

- a) Toute information concernant les modalités du prélèvement, y compris la sélection du donneur ;
- b) Description du matériel biologique prélevé, y compris son mode de conservation et de transport depuis le site de prélèvement ;
- c) Nature et méthodes des contrôles effectués sur le matériel biologique prélevé, y inclus les tests de sécurité microbiologique, et notamment :
 - méthodes utilisées et performance de ces méthodes ;
 - spécifications ou critères d'acceptation ;
 - conditions de stockage du matériel biologique en attente de la mise en œuvre du procédé et données de stabilité.

2^o Renseignements relatifs aux matériels et produits utilisés au cours du procédé

Désignation, nature et fournisseurs :

- a) Des produits thérapeutiques annexes utilisés ;
 - b) Des dispositifs médicaux et des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* utilisés ;
 - c) Des excipients ;
 - d) Des autres matériels utilisés.
- Pour chacun de ces matériels ou produits, préciser :
- a) Les méthodes de contrôle et leur validation ;
 - b) Les spécifications ;
 - c) Les données de stabilité.

3^o Cellules ou produit de thérapie cellulaire ou dérivés tels qu'ils résultent du procédé

- a) Désignation et, le cas échéant, dénomination des cellules ou du produit de thérapie cellulaire ou de leurs dérivés tels qu'ils résultent du procédé mis en œuvre ;
 - b) Description qualitative et quantitative des cellules ou du produit de thérapie cellulaire ou de leurs dérivés ;
 - c) Conditionnement et conditions de stockage ;
 - d) Etiquetage ;
 - e) Indications thérapeutiques proposées ;
 - f) Le cas échéant, mode d'utilisation ;
 - g) Durée de conservation des cellules ou des produits de thérapie cellulaire ou de leurs dérivés dans leur conditionnement et dans les conditions de stockage prévues au c ;
 - h) Conditions de transport et, le cas échéant, de stockage du site de libération jusqu'au lieu de l'utilisation ;
 - i) Description des systèmes d'information mis en place pour assurer la traçabilité des cellules ou du produit de thérapie cellulaire ou de leurs dérivés ;
 - j) Contrôle du produit de thérapie cellulaire ou des cellules (en vrac ou prêts à l'administration) ;
- Nature et méthodes des contrôles effectués, y inclus les tests de sécurité microbiologique, et notamment :
- méthodes utilisées et performance de ces méthodes ;
 - spécifications ou critères d'acceptation ;
 - conditions de stockage du matériel et données de stabilité ;
 - k) Description du système d'information mis en place pour assurer la traçabilité.

IV. – Résultats des données précliniques ainsi que des essais cliniques justifiant l'utilisation thérapeutique proposée pour les cellules, le produit de thérapie cellulaire ou leurs dérivés résultant de la mise en œuvre du procédé

Ces résultats et leur interprétation sont accompagnés d'un rapport de synthèse et des protocoles détaillés des études réalisées.

Art. 2. – Le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé est chargé de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait à Paris, le 3 février 2003.

Pour le ministre et par délégation :
Le directeur général de la santé,
L. ABENHAÏM

Arrêté du 3 février 2003 modifiant l'arrêté du 18 mai 2000 relatif aux conditions d'ouverture et de modification des établissements pharmaceutiques mentionnés à l'article R. 5106 du code de la santé publique, à l'exception des établissements relevant du ministre chargé des armées

NOR : SANP0320311A

Le ministre de la santé, de la famille et des personnes handicapées,

Vu le code de la santé publique, et notamment ses articles L. 1261-2, L. 5124-1 à L. 5124-4, R. 5105 à R. 5115-18, R. 672-31 et R. 672-32 ;

Vu l'arrêté du 18 mai 2000 relatif aux conditions d'ouverture et de modification des établissements pharmaceutiques mentionnés à l'article R. 5106 du code de la santé publique, à l'exception des établissements relevant du ministre chargé des armées ;

Sur proposition du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé en date du 2 août 2002.

Arrête :

Art. 1^{er}. – Il est ajouté au III de l'article 1^{er} de l'arrêté du 18 mai 2000 susmentionné un *p* ainsi rédigé :

« *p*) Pour l'exercice des activités mentionnées à l'article R. 672-30 du code de la santé publique, outre les éléments mentionnés à l'article R. 672-32, la liste des titres et travaux justifiant de la compétence du pharmacien responsable ou de la personne l'assistant dans les domaines d'activités définis audit article, ainsi que la nature des cellules ou des produits de thérapies génique et cellulaire et leur mode de conditionnement. »

Art. 2. – Les établissements ou organismes qui, antérieurement à la date de publication du présent arrêté, exerçaient les activités mentionnées à l'article R. 672-30 du code de la santé publique peuvent continuer à les exercer à condition de déposer une demande d'autorisation telle que prévue à l'article R. 672-32 du même code dans un délai de 3 mois suivant la publication du présent arrêté.

Ces activités cessent en l'absence du dépôt d'une demande à l'issue du délai imparti ou, le cas échéant, à compter de la date de refus de l'autorisation.

Art. 3. – Le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé est chargé de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait à Paris, le 3 février 2003.

Pour le ministre et par délégation :
Le directeur général de la santé,
L. ABENHAÏM

Arrêté du 3 février 2003 fixant le contenu des dossiers d'autorisation, de renouvellement et de modification de l'autorisation des établissements ou organismes exerçant des activités de préparation, de conservation, de distribution et de cession de cellules et de produits de thérapies génique et cellulaire qui ne constituent pas des spécialités pharmaceutiques ou d'autres médicaments fabriqués industriellement

NOR : SANP0320312A

Le ministre de la santé, de la famille et des personnes handicapées,

Vu le code de la santé publique, et notamment ses articles L. 1243-1, L. 1261-2 et R. 672-33 à R. 672-43 ;

Sur proposition du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé en date du 2 août 2002,

Arrête :

Art. 1^{er}. – I. – La demande tendant à obtenir l'autorisation prévue à l'article R. 672-33 du code de la santé publique est adressée en trois exemplaires au directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Cette demande est signée par une personne ayant qualité pour engager la personne

morale concernée. Elle comporte le nom, le prénom et la signature de celle-ci, ainsi que la forme, la dénomination sociale et l'adresse du siège social de la personne morale précitée.

II. – A la demande est joint un dossier comportant, outre les pièces mentionnées à l'article R. 672-34 du code de la santé publique, les pièces suivantes :

a) Les plans cotés des locaux en fonction de la nature des activités envisagées ;

b) La description précise des équipements et des matériels utilisés pour chacune des activités, y compris ceux relatifs au stockage et au transport, ainsi que des systèmes d'information assurant la traçabilité ;

c) La description du système de gestion de la qualité, accompagnée de la liste des procédures et modes opératoires ;

d) La liste des emplois, les qualifications afférentes à ces emplois et la nature des missions confiées ;

e) Le nom, le prénom, la copie des diplômes et les compétences des personnes mentionnées aux 1^o à 3^o de l'article R. 672-40, et l'organigramme de la structure ;

f) La liste des cellules ou des produits de thérapies génique et cellulaire, ainsi que leur mode de conditionnement ;

g) Le type d'activités exercées telles que mentionnées à l'article R. 672-30 ;

h) La description des circuits des personnes et des produits dans la succession des opérations.

Art. 2. – La demande d'autorisation de modification prévue à l'article R. 672-38 du code de la santé publique est adressée au directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé dans les mêmes conditions que la demande initiale.

Elle précise la nature de la ou des modifications envisagées et mentionne en particulier :

a) Les locaux concernés par la modification, qu'il s'agisse d'une extension ou d'une réduction ;

b) L'équipement technique concerné, y compris l'informatique ;

c) La nature des cellules ou des produits de thérapies génique ou cellulaire concernés ;

d) Le plan détaillé des locaux concernés avant et après la modification.

La demande est accompagnée d'une note qui permet d'apprécier l'importance de la modification envisagée et ses conséquences sur les activités et les opérations exercées dans l'établissement ou l'organisme concerné.

Art. 3. – Le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé est immédiatement informé de tout changement des personnes mentionnées aux 1^o à 3^o de l'article R. 672-40 du code de la santé publique ainsi que de leur départ.

Art. 4. – La demande de renouvellement de l'autorisation est adressée par le titulaire de l'autorisation au directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé au plus tard trois mois avant l'expiration de l'autorisation en cours. Cette demande est accompagnée d'une note faisant état des modifications intervenues dans les éléments produits à l'appui de la demande d'autorisation ou attestant qu'aucune modification n'est intervenue.

Art. 5. – Le titulaire de l'autorisation fait connaître au directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé la date effective d'ouverture de l'établissement ou de l'organisme, la date à laquelle les modifications autorisées ont été effectivement réalisées ou la date de cessation effective d'activité dans le mois qui suit l'ouverture effective, la réalisation de la modification ou la cessation d'activité.

Art. 6. – Les organismes qui, antérieurement à la date du présent arrêté, exerçaient les activités mentionnées à l'article R. 672-33 du code de la santé publique peuvent continuer à les exercer à condition de déposer une demande d'autorisation telle que prévue à l'article R. 672-34 du même code dans un délai de trois mois suivant la publication du présent arrêté.

Ces activités cessent en l'absence de dépôt d'une demande à l'issue du délai imparti ou, le cas échéant, à compter de la date de refus de l'autorisation.

Art. 7. – Le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé est chargé de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait à Paris, le 3 février 2003.

Pour le ministre et par délégation :
Le directeur général de la santé,
L. ABENHAÏM