

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DES SOLIDARITÉS

Arrêté du 19 mai 2006 relatif au contenu et aux modalités de présentation d'une brochure pour l'investigateur d'une recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain

NOR : SANP0622120A

Le ministre de la santé et des solidarités,

Vu la directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain, et notamment l'article 9 ;

Vu la directive 2005/28/CE de la Commission du 8 avril 2005 fixant des principes et des lignes directrices détaillées relatifs à l'application des bonnes pratiques cliniques en ce qui concerne les médicaments expérimentaux à usage humain, ainsi que les exigences pour l'octroi de l'autorisation de fabriquer ou d'importer ces médicaments ;

Vu le code de la santé publique, et notamment les articles R. 1123-20, R. 1123-30, R. 1123-39 et R. 1123-54 ;

Sur proposition du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé,

Arrête :

Art. 1^{er}. – La brochure pour l'investigateur, datée et signée, est jointe à la demande d'autorisation de recherche biomédicale à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé et à la demande d'avis au comité de protection des personnes.

Ce document décrit l'ensemble des données cliniques et non cliniques concernant le médicament expérimental, qui sont pertinentes pour l'étude de ce médicament chez l'être humain.

Elle fournit aux investigateurs et à tout autre intervenant dans la recherche biomédicale des informations leur permettant de comprendre et de se conformer aux informations fournies dans le protocole, tels que le dosage du médicament expérimental, la posologie, le mode d'administration et les modalités de surveillance de la sécurité.

Les informations figurant dans la brochure pour l'investigateur sont présentées sous une forme concise, simple, objective, et non promotionnelle, de telle sorte qu'un médecin ou un investigateur éventuel puisse les comprendre et effectuer sa propre évaluation impartiale du bien-fondé de la recherche biomédicale proposée en se basant sur le rapport des bénéfices et des risques de celle-ci. Ceci s'applique également à toute mise à jour de la brochure pour l'investigateur.

La brochure pour l'investigateur contient également des informations permettant de faciliter la prise en charge médicale des personnes qui se prêtent à la recherche.

Art. 2. – Les informations que comporte la brochure pour l'investigateur respectent le format décrit en annexe du présent arrêté et l'indication détaillée publiée par la Commission européenne mentionnée au *a* de l'article 9.8 de la directive 2001/20/CE susvisée.

Art. 3. – Si le médicament expérimental dispose d'une autorisation de mise sur le marché en France ou dans un autre Etat membre de la Communauté européenne et s'il est utilisé dans la recherche conformément à cette autorisation, le résumé des caractéristiques du produit peut être utilisé en lieu et place de la brochure pour l'investigateur, s'il contient l'ensemble des informations pertinentes et actualisées pour l'investigateur.

Lorsqu'un médicament disposant d'une autorisation de mise sur le marché en France ou dans un autre Etat membre de la Communauté européenne fait l'objet d'une recherche biomédicale en vue d'une nouvelle utilisation, la brochure pour l'investigateur peut être constituée du résumé des caractéristiques du produit, accompagné de la synthèse des données justifiant l'utilisation et la sécurité d'emploi du médicament dans le cadre de la recherche.

Les dispositions des deux précédents alinéas s'appliquent également si le médicament expérimental bénéficie soit d'une autorisation équivalente délivrée par les autorités compétentes aux Etats-Unis ou au Japon, soit d'une autorisation temporaire d'utilisation telle que prévue au *a* de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique, ou dans des cas exceptionnels, sur demande du promoteur dûment justifiée et après accord préalable de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

Des dispositions particulières peuvent être mises en œuvre dans le cas où le nom du médicament expérimental, disposant d'une autorisation de mise sur le marché en France et utilisé dans les conditions de cette autorisation, n'est pas précisé dans le protocole.

Art. 4. – Le promoteur établit des procédures écrites de rédaction et de mise à jour de la brochure pour l'investigateur.

Le promoteur valide et actualise la brochure pour l'investigateur au moins une fois par an, ainsi que lorsque survient un fait nouveau tel que mentionné à l'article L. 1123-10 du code de la santé publique.

Art. 5. – Le présent arrêté entre en vigueur dans les conditions prévues aux articles 15 et 17 du décret n° 2006-477 du 26 avril 2006.

Art. 6. – Le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé et le directeur général de la santé sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait à Paris, le 19 mai 2006.

Pour le ministre et par délégation :
*Le chef du service politique de santé
et qualité du système de santé,*
D. EYSSARTIER

A N N E X E

FORMAT ET PRÉSENTATION D'UNE BROCHURE POUR L'INVESTIGATEUR D'UNE RECHERCHE BIOMÉDICALE PORTANT SUR UN MÉDICAMENT À USAGE HUMAIN

La présente annexe décrit le format de la brochure pour l'investigateur. La nature et l'étendue des informations mentionnées dépendent du stade de développement du médicament expérimental.

La brochure pour l'investigateur comporte les chapitres suivants, chacun accompagné, le cas échéant, des références aux principaux travaux exploités :

1. *Informations générales.*

1.1. Page de couverture précisant notamment :

- le nom du promoteur ;
- l'identification de chaque médicament expérimental : nom de code, nom de la substance active (dénomination commune internationale proposée ou approuvée), nom de la spécialité le cas échéant ;
- la date de publication, le numéro de version ainsi qu'une référence au numéro et à la date de la version précédente, le cas échéant.

1.2. Déclaration de confidentialité, le cas échéant.

2. *Table des matières.*

3. *Résumé concis de toutes les informations disponibles et pertinentes.*

4. *Introduction précisant brièvement :*

- la dénomination du ou des médicaments expérimentaux ;
- toutes les substances actives ;
- la classe pharmacologique et la place que devrait occuper le médicament expérimental dans cette classe ;
- la justification des recherches menées sur le médicament expérimental ;
- les indications préventives, thérapeutiques ou diagnostiques attendues.

L'introduction décrit l'approche générale à suivre pour évaluer le médicament expérimental.

5. *Propriétés physico-chimiques, biologiques, pharmaceutiques et formulation.*

6. *Essais non cliniques.*

6.1. Introduction :

Les résultats de tous les essais non cliniques pertinents concernant la pharmacologie, la toxicologie et la pharmacocinétique du médicament expérimental sont présentés sous forme de résumés. Ces résumés précisent la méthodologie utilisée, les résultats obtenus et comportent une discussion sur la pertinence des conclusions par rapport aux effets thérapeutiques étudiés et aux éventuels effets indésirables et non voulus chez l'être humain.

6.2. Les informations suivantes doivent être fournies, si elles sont appropriées et disponibles :

- Espèces étudiées ;
- Nombre et sexe des animaux dans chaque groupe ;
- Dose unitaire, telle que milligrammes/kilogramme (mg/kg) ;
- Intervalle entre les administrations ;
- Voie d'administration ;

Durée de traitement ;
Informations sur la distribution systémique ;
Durée du suivi des animaux après exposition ;

Résultats, comprenant notamment les aspects suivants :

- nature et fréquence des effets pharmacologiques ou toxiques ;
- sévérité ou intensité des effets pharmacologiques ou toxiques ;
- délai d'apparition des effets ;
- réversibilité des effets ;
- durée des effets ;
- dose-effet.

Les données sont présentées, dans la mesure du possible, sous forme de tableaux ou de listes.

6.3. Les sections suivantes présentent les résultats les plus importants des essais non cliniques, notamment l'impact de la dose sur les effets observés, leur pertinence vis-à-vis de l'utilisation chez l'être humain et de tous les aspects à étudier chez l'être humain. Le cas échéant, les résultats de la dose efficace et de la dose non toxique chez une même espèce animale sont comparés (par exemple la marge thérapeutique doit être étudiée). L'extrapolation de ces informations à la posologie prévue pour l'être humain est discutée.

a) Pharmacologie non clinique.

b) Pharmacocinétique chez l'animal.

c) Toxicité :

- toxicité par administration unique ;
- toxicité par administration répétée ;
- carcinogénicité ;
- tolérance locale, telle qu'irritation et sensibilisation ;
- toxicité de la reproduction et du développement ;
- génotoxicité *in vitro* et *in vivo*.

7. Effets chez l'être humain.

7.1. Introduction :

Une discussion approfondie des effets connus du médicament expérimental chez l'être humain est fournie, comprenant notamment les informations sur la pharmacocinétique, la pharmacodynamie, la relation dose-effet, la sécurité, l'efficacité et d'autres propriétés pharmacologiques. Les résultats des recherches biomédicales réalisées sont fournis sous forme de résumés. Des informations sont également fournies concernant toute utilisation éventuelle du médicament expérimental en dehors de recherches biomédicales, telle que les informations recueillies après sa mise sur le marché.

7.2. Pharmacocinétique.

7.3. Sécurité et efficacité :

Les informations relatives à la sécurité, à la pharmacodynamie, à l'efficacité et à la relation dose-effet du médicament expérimental (y compris ses métabolites le cas échéant) obtenus lors d'essais antérieurs chez l'être humain sont présentés sous forme de résumés. La brochure pour l'investigateur décrit les risques possibles et les effets indésirables prévisibles sur la base des données disponibles sur le médicament expérimental et sur les médicaments appartenant à la même classe pharmaco-thérapeutique ou chimique. Elle décrit également les précautions d'emploi ou le suivi particulier à mettre en œuvre dans le cadre de l'utilisation du médicament dans la recherche.

7.4. Expérience après la mise sur le marché :

La brochure pour l'investigateur indique les pays dans lesquels le médicament expérimental dispose d'une autorisation de mise sur le marché ou d'une autorisation équivalente. Elle précise également tous les pays dans lesquels une demande d'autorisation de mise sur le marché du médicament expérimental a été refusée ou dans lesquels le médicament a été retiré du marché. Ces dispositions ne s'appliquent pas aux promoteurs mentionnés au 12° de l'article L. 1123-14 du code de la santé publique.

Toutes les informations pertinentes recueillies dans le cadre de l'utilisation du médicament mis sur le marché et dont le promoteur a connaissance sont résumées.

8. Résumé des données et recommandations pour l'investigateur.