

**12 AVR. 2016**

Décision du ..... fixant la liste des modifications substantielles prévues au 4° de l'article R. 1243-7 du code de la santé publique et la liste des modifications prévues au 8° de l'article R.1243-8 du code de la santé publique

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

Vu la directive 2004/23/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 relative à l'établissement de normes de qualité et de sécurité pour le don, l'obtention, le contrôle, la transformation, la conservation, le stockage et la distribution des tissus et cellules humains, et notamment son article 6 ;

Vu le code de la santé publique, et notamment ses articles L. 1243-2, R-1243-7 et R. 1243-8 ;

**Décide :**

Art. 1<sup>er</sup>. - La liste des modifications substantielles prévue au 4° de l'article R. 1243-7 relatives aux produits ou à ses procédés de préparation et de conservation susceptibles d'avoir un impact sur la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit figure à l'annexe I à la présente décision.

Article 2. - La liste des modifications prévues au 8° de l'article R. 1243-8 relatives au procédé et au produit qui ne sont pas des modifications substantielles figure à l'annexe II à la présente décision.

Article 3. - Les modifications visant uniquement à une mise en conformité à de nouvelles dispositions réglementaires relatives à la sélection clinique et biologique des donneurs ou des patients ou une mise en conformité aux monographies actualisées de la pharmacopée européenne ou française applicables ne sont ni des modifications substantielles telles que prévues au 4° de l'article R.1243-7 du code de la santé publique, ni des modifications telles que prévues au 8° de l'article R.1243-8.

Article 4. - La décision du 2 juillet 2015 fixant la liste des modifications substantielles prévues au 4° de l'article R. 1243-7 du code de la santé publique et la liste des modifications prévues au 8° de l'article R.1243-8 du code de la santé publique est abrogée.

Article 5. - Le directeur des thérapies innovantes, des produits issus du corps humain et des vaccins est chargé de l'exécution de la présente décision, qui sera publiée sur le site internet de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

Fait, le **12 AVR. 2016**

Dominique Martin

Dr Dominique MARTIN

Directeur général

## ANNEXE I

### LISTE DES MODIFICATIONS SUBSTANTIELLES PREVUE AU 4° DE L'ARTICLE R. 1243-7 DU CODE DE LA SANTE PUBLIQUE

Les modifications de l'autorisation mentionnée à l'article R. 1243-6 du CSP qui portent sur le produit ou ses procédés de préparation et conservation et qui sont considérées comme substantielles en ce qu'elles sont susceptibles d'avoir un impact sur la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit sont les suivantes :

#### 1- INFORMATION RELATIVE A LA QUALITE

- Modifications relatives à la nature du tissu ou des cellules prélevés, à la nature du prélèvement (autologue /allogénique), au type de donneurs prélevés (vivants, post-mortem, prélèvement multi-organes), aux modalités de prélèvement.
- Modifications relatives aux critères de sélection clinique ou biologique du donneur hormis les mises en conformité aux exigences réglementaires applicables.
- Modification, ajout ou suppression d'une étape de préparation dans le procédé de préparation du produit.
- Modifications relatives aux contrôles de qualité réalisés sur le produit prélevé (tissus, cellules, organes), sur les produits intermédiaires ou le produit fini et portant sur :
  - o les méthodes analytiques lorsque les paramètres testés ou les critères d'acceptation sont également modifiés ;
  - o les paramètres testés ou les critères d'acceptation.
- Modifications relatives aux contrôles de qualité réalisés lors des étapes critiques du procédé.
- Changement de nature, ajout ou suppression de produits et matériels entrant en contact avec le tissu ou les cellules lors des étapes de prélèvement et de préparation ou modification de leurs conditions d'utilisation.
- Changement de nature d'un excipient ou d'un composant du produit fini autre que la partie cellulaire ou le tissu.
- Modifications relatives aux contrôles de qualité réalisés sur les excipients, les produits ou matériels entrant en contact avec les tissus ou les cellules lors des étapes de prélèvement et de préparation, sur les autres composants ou les conditionnements autres que celles mentionnées à l'annexe II.
- Modifications de la composition qualitative et quantitative du produit fini.
- Modifications des conditions de transport et de conservation (durée, température) des produits prélevés (cellules, tissus, organes), des produits intermédiaires ou du produit fini.
- Modification de la nature du conditionnement primaire du produit fini.
- Modifications relatives aux modalités de reconstitution/dilution du produit fini avant utilisation.

- Changement, ajout ou suppression d'un établissement ou organisme, y compris les tiers avec lesquels une convention est passée, impliqué dans la réalisation d'une étape du procédé.
- Ajout de tout produit d'origine biologique entrant dans la composition du produit fini ou utilisé au cours de sa préparation ou changement de nature d'un produit d'origine biologique entrant dans la composition du produit fini ou utilisé au cours de sa préparation.

## **2- DONNEES NON CLINIQUES**

- Toutes nouvelles données ou modification des données fournies initialement et apportant des informations nouvelles sur le profil d'efficacité ou de sécurité du produit.

## **3- DONNEES CLINIQUES**

- Ajout, suppression ou modification des indications thérapeutiques du produit.
- Toutes nouvelles données (études cliniques, données bibliographiques...) ou modification des données fournies initialement et apportant des informations nouvelles sur le profil d'efficacité ou de sécurité du produit.
- Modifications des contre-indications / recommandations d'usage.

## **ANNEXE II**

### **LISTE DES MODIFICATIONS PREVUE AU 8° DE L'ARTICLE R. 1243-8**

- Changement de dénomination commerciale du produit fini.
- Changement de fournisseur ou nouveau fournisseur d'un produit ou matériel entrant en contact avec les tissus ou les cellules lors des étapes de prélèvement et de préparation.
- Changement d'un tiers, dans le cadre de contrat de sous traitance, réalisant le contrôle de qualité du produit prélevé (cellules, tissus, organes), des produits intermédiaires ou du produit fini lorsque les méthodes analytiques mises en œuvres pour ces contrôles sont inchangées.
- Modifications relatives aux contrôles de qualité réalisés sur le produit prélevé (tissus, cellules, organes), les produits intermédiaires et le produit fini et portant sur une méthode analytique lorsque les paramètres testés et les critères d'acceptation sont inchangés.
- Modifications relatives aux contrôles de qualité réalisés sur les excipients, les produits ou matériels entrant en contact avec les tissus ou les cellules lors des étapes de prélèvement et de préparation, sur les autres composants ou les conditionnements lorsque celles-ci n'ont pas d'impact démontré sur leur qualité ou celle du produit fini.
- Changement, ajout ou suppression d'un établissement ou organisme, y compris les tiers avec lesquels une convention est passée, impliqué dans la réalisation d'une étape du transport.