

Décision

fixant le contenu, le format et les modalités de présentation à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé du dossier de demande d'autorisation d'une recherche mentionnée au 1° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique portant sur l'utilisation thérapeutique d'organes ou de tissus d'origine animale qui ne sont ni des dispositifs médicaux, ni destinés à des médicaments chez l'être humain

La directrice générale de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ;

Vu le code de la santé publique, notamment les articles L.1121-1, L.1121-4, L.1123-8, L. 1123-12, L.1123-14 (3°), L.1127-2, R.1123-20, R. 1123-45 à R. 1123-51 ; R1125-7 (6°), R.1125-9, R.1125-10 et R.1125-11 ;

DECIDE :

Article 1 - Préalablement au dépôt du dossier d'une demande d'autorisation de recherche mentionnée au 1° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique portant sur l'utilisation thérapeutique chez l'être humain d'organes ou de tissus d'origine animale qui ne sont ni des dispositifs médicaux, ni destinés à des médicaments, le promoteur obtient un numéro d'enregistrement de la recherche sur le site internet de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Ce numéro identifie chaque recherche réalisée en France.

Article 2 - Le promoteur adresse le dossier de demande d'autorisation de recherche mentionnée au 1° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique portant sur l'utilisation thérapeutique d'organes ou de tissus d'origine animale qui ne sont ni des dispositifs médicaux, ni destinés à des médicaments, par voie électronique, à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

Article 3 - Le dossier de demande d'autorisation d'une recherche mentionné à l'article 2 de la présente décision comprend :

I. - Un dossier administratif contenant les informations suivantes :

1° Un courrier de demande d'autorisation, daté et signé, disponible en version électronique sur le site internet de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, comprenant notamment :

- a) Le type d'organe ou du tissu d'origine animale sur lequel porte la recherche ;
- b) Les informations concernant la sélection, la production et l'élevage des animaux, le prélèvement, la conservation, la transformation, le transport et l'utilisation des organes ou les tissus sur lesquels porte la demande ;
- c) Les conditions sanitaires auxquelles répondent les animaux dont proviennent les organes et les tissus utilisés ;
- d) L'identification de ces animaux, des organes et des tissus permettant d'assurer la traçabilité des produits obtenus.

2° Le formulaire de demande d'autorisation, daté et signé, disponible en version électronique sur le site internet de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ;

3° Le cas échéant, la liste des autorités compétentes des Etats membres de l'Union européenne auxquelles la demande a été soumise et la nature de leurs décisions, si elles sont disponibles ;

II. - Un dossier contenant les informations suivantes :

1° Le protocole de la recherche, tel que défini à l'article R. 1123-20 du code de la santé publique, daté et comportant un numéro de version ;

2° Le résumé du protocole de la recherche, rédigé en français, daté et comportant un numéro de version ;

3° La brochure pour l'investigateur mentionnée à l'article R. 1123-20 du code de la santé publique, datée et comportant un numéro de version ;

III. - Un dossier technique relatif aux organes et tissus d'origine animale utilisés dans le cadre de la recherche :

1° Pour chaque organe ou tissu d'origine animale sur lequel porte la recherche, le promoteur transmet un dossier technique.

Ce dossier, dont le format est décrit en annexe de la présente décision, comporte une synthèse de toutes les informations disponibles relatives :

- a) A la qualité de l'organe ou du tissu d'origine animale sur lequel porte la recherche ;
- b) Aux données non cliniques obtenues à partir d'essais conduits chez l'animal ou *in vitro* ;
- c) Le cas échéant, aux données cliniques obtenues à partir des recherches préalablement menées avec le même organe ou tissu d'origine animale ou liées à son utilisation en thérapeutique.

Ce dossier comprend également une analyse critique, au regard de l'évaluation des bénéfices et des risques de la recherche, des données non cliniques et, le cas échéant, cliniques relatives à l'organe ou au tissu d'origine animale sur lequel porte la recherche.

Le promoteur peut faire référence aux données non cliniques et cliniques présentées dans la brochure pour l'investigateur, lorsque celles-ci sont suffisamment détaillées pour permettre une appréciation précise de la sécurité d'emploi de l'organe ou du tissu d'origine animale dans la recherche.

Le cas échéant, le promoteur précise que les études servant de base aux données cliniques présentées dans le dossier de l'organe ou du tissu d'origine animale ont été menées conformément aux principes des bonnes pratiques relatives à la xénotransplantation d'organe fixées par décision du directeur général de l'ANSM, le cas échéant.

Le promoteur tient à la disposition de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé les données complètes des études référencées dans le dossier technique et les lui transmet à sa demande.

2° Lorsque le dossier technique sur lequel porte la recherche figure dans une précédente demande d'autorisation de recherche transmise à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, le promoteur peut se référer à ce dossier. Dans ce cas, le promoteur transmet à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé les éléments complémentaires suivants :

- Toute nouvelle donnée disponible depuis cette précédente demande d'autorisation de recherche ;
- Si l'organe ou le tissu d'origine animale est utilisé dans des conditions différentes de celles présentées lors de la précédente demande d'autorisation de recherche, toutes les données disponibles permettant d'apprécier la sécurité de cet organe ou tissu utilisé dans ces nouvelles conditions ;

Dans le cas où le précédent dossier a été présenté par un tiers, le promoteur peut s'y référer s'il a obtenu l'accord du propriétaire des données concernées. Il transmet alors cet accord à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé afin de lui permettre de s'y référer lors de l'instruction de la nouvelle demande d'autorisation.

3° Si la recherche portant sur l'organe ou le tissu d'origine animale prévoit d'utiliser ou d'étudier d'autres produits, il appartient au promoteur de fournir la documentation adaptée relative à ces produits, telle que décrite dans la décision du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits

de santé fixant le contenu, le format et les modalités de présentation de la demande d'autorisation de recherche mentionnée au 1° de l'article L.1121-1 du code de la santé publique portant sur ces produits.

IV. - La copie de l'avis final du comité de protection des personnes mentionné à l'article L. 1121-4 du code de la santé publique, s'il est disponible.

Article 4 - Le promoteur joint au dossier de demande d'autorisation de recherche les éléments suivants :

1° Si le promoteur souhaite importer l'organe ou le tissu d'origine animale nécessaire à la réalisation de la recherche une fois celle-ci autorisée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé : tout document ou certificat attestant de la réalisation du contrôle prévu à l'article L.236-4 du code rural et de la pêche maritime, lorsque les organes et tissus d'origine animal concernés sont en provenance d'un pays tiers à l'Union européenne ;

2° Si le promoteur souhaite importer en complément un médicament nécessaire à la réalisation de la recherche une fois celle-ci autorisée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé :

- a) une demande d'attestation en vue de l'importation de ce médicament, disponible en version électronique sur le site internet de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ;
- b) si le médicament n'est pas fabriqué dans un Etat membre de l'Union européenne ou partie à l'accord sur l'Espace économique européen et s'il ne bénéficie pas d'une autorisation de mise sur le marché dans un Etat membre de l'Union européenne :
 - i) la copie de l'autorisation d'ouverture de l'établissement importateur du médicament indiquant les opérations, les types de médicaments et les formes pharmaceutiques auxquels cette autorisation s'applique ;
 - ii) une attestation établie par la personne qualifiée de l'établissement importateur établissant que le médicament a été fabriqué selon des normes au moins équivalentes aux bonnes pratiques de fabrication mentionnées à l'article L. 5121-5 du code de la santé publique.

Article 6 - Dès que le promoteur dispose de l'avis favorable du comité de protection des personnes et de l'autorisation de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, il transmet à l'un et à l'autre la version définitive du protocole et de la brochure pour l'investigateur, lorsque des modifications ont été apportées à ces documents à la demande de l'un ou de l'autre.

Article 7 - La présente décision sera publiée sur le site internet de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

Catherine
PAUGAM-
BURTZ

Signature numérique de
Catherine PAUGAM-BURTZ
Date : 2026.07.01 10:58:36
+02'00'

ANNEXES

ANNEXE 1 : INFORMATIONS ADMINISTRATIVES

- I. Informations générales relatives au promoteur
 - a) Coordonnées du promoteur
 - b) Personne responsable de la recherche
 - c) Sous-traitants impliqués
- II. Informations relatives aux centres investigateurs
 - a) Liste des centres
 - Pour chaque site, indiquer :
 - Le cas échéant, nom du site :
 - Adresse :
 - Numéro de téléphone :
 - Mél :
 - Le cas échéant, indiquer numéro SIRET
 - Nom du responsable des activités.
 - b) Investigateurs principaux
 - c) Qualifications et expérience
- III. Résumé du projet
 - a) Description du produit
 - b) Population cible
 - c) Objectifs de la recherche
- IV. Comité de surveillance indépendant
- V. Documentation réglementaire associée
 - a) Autorisations OGM
 - b) Autorisations d'élevage des animaux
 - c) Autorisations de transport des organes

ANNEXE II : PROTOCOLE DE RECHERCHE

1. RESUME DU PROTOCOLE
2. CONTEXTE & JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE
 - 2.1 Besoin médical non couvert
 - 2.2 Alternatives thérapeutiques disponibles
3. OBJECTIFS
 - 3.1 Objectif principal
 - 3.2 Objectifs secondaires
4. POPULATION ETUDIEE
 - 4.1 Critères d'inclusion
 - 4.2 Critères de non-inclusion
5. DESCRIPTION DETAILLEE DE L'INTERVENTION
 - 5.1 Sélection du receveur
 - 5.2 Procédure de transplantation
 - 5.3 Traitement immunosuppresseur
 - 5.4 Surveillance post-greffe
6. CRITERES D'EVALUATION
7. SURVEILLANCE DE LA SECURITE
 - 7.1 Événements indésirables
 - 7.2 Événements indésirables graves
 - 7.3 Gestion des risques infectieux
8. SUIVI A LONG TERME DES RECEVEURS
 - 8.1 Suivi clinique
 - 8.2 Suivi microbiologique & surveillance des infections émergentes
 - 8.2.1 Principes généraux de surveillance microbiologique
Description du programme de surveillance microbiologique : Liste des agents recherchés (virus (dont PERV), bactéries, champignons, parasites) et justification au regard de l'analyse de risque microbiologique. Nature, origine et fréquence et calendrier des échantillons prélevés.
 - 8.2.1.1 Méthodes ciblées de détection
Cultures microbiologiques ; méthodes d'amplification spécifiques d'acides nucléiques (PCR, RT-PCR, qPCR, RT-qPCR ou équivalent) ; méthodes sérologiques ; méthodes immunochimiques ; autres méthodes ciblées pertinentes.
 - 8.2.1.2 Méthodes agnostiques de détection à large spectre
Description et justification des approches permettant la détection d'agents microbiologiques connus ou inattendus sans hypothèse préalable. Le cas échéant : approches génomiques (ADN cellulaire ou libre) ; transcriptomiques (ARN) ; viromiques ; autres approches non ciblées.
 - 8.2.1.3 Description des méthodes de séquençage haut débit et évaluation des résultats
Description : des plateformes de séquençage utilisées et contrôles qualité ; de la nature des matrices prélevées, du traitement des échantillons, de l'extraction des acides nucléiques, des procédures de préparation des bibliothèques ; du séquençage ; de l'analyse des données (pipelines bioinformatiques) ; des bases de données de référence. Evaluation scientifique des résultats. des critères d'identification taxonomique ; des modalités de mise à jour des bases de données et outils bioinformatiques.
 - 8.2.2 Conservation, archivage et disponibilité des échantillons

Nature des échantillons conservés ; conditions de stockage ; durée de conservation ; système d'identification et traçabilité ; modalités d'accès aux échantillons ; capacité à réaliser des investigations ou analyses rétrospectives en cas d'émergence d'un nouvel agent infectieux ou de nouvelles méthodes analytiques.

8.3 Programme de suivi à vie

8.4 Conservation des échantillons biologiques & Biobanque

8.5 Registre des receveurs

9. SURVEILLANCE

9.1 Procédure d'alerte sanitaire

9.2 Surveillance des contacts proches et du personnel de soins

9.3 Plan de communication avec les autorités sanitaires

10. DOCUMENTS DESTINÉS AUX PARTICIPANTS

10.1 Notice d'information

10.2 Formulaire de consentement éclairé

10.3 Information relative au suivi à vie

10.4 Information relative aux risques infectieux

10.5 Information des personnes contacts

10.6 Modalités de retrait de participation à la recherche

ANNEXE III : DOSSIER DE L'ORGANE OU TISSU D'ORIGINE ANIMALE EXPERIMENTAL

I. DESCRIPTION GÉNÉRALE DU PRODUIT

- 1.1 Définition du produit de xénotransplantation et description de l'organe ou du tissu transplanté
- 1.3 Indication thérapeutique
- 1.4 Justification biologique

II. SOURCE ANIMALE

- 2.1 Espèce
- 2.2 Souche
- 2.3 Origine du troupeau
- 2.4 Programme de sélection génétique
- 2.5 Généalogie du troupeau
- 2.6 Maîtrise des introductions

III. MODIFICATIONS GÉNÉTIQUES

- 3.1 Description exhaustives des modifications génétiques
 - 3.1.1 Inactivations géniques
 - 3.1.2 Insertions de gènes humains ou inserts
 - 3.1.3 Editions des PERV
- 3.2 Méthodes d'obtention
 - 3.2.1 CRISPR/Cas
 - 3.2.2 Transgénèse
 - 3.2.3 Autres techniques
- 3.3 Validation moléculaire
 - 3.3.1 Séquençage
 - 3.3.2 Cartographie des insertions
 - 3.3.3 Analyse des insertions hors cible
- 3.5 Stabilité génétique
 - 3.4.1 Stabilité somatique
 - 3.4.2 Stabilité germinale
 - 3.4.3 Transmission intergénérationnelle
- 3.6 Contrôle de transmission germinale

IV. INSTALLATIONS, ÉLEVAGE ET BIOSÉCURITÉ

- 4.1 Description des installations
- 4.2 Mesures de confinement et zonage sanitaire
- 4.3 Programme sanitaire
- 4.4 Contrôle vétérinaire
- 4.5 Gestion des incidents sanitaires

V. QUALIFICATION SANITAIRE DU TROUPEAU

- 5.1 Programme vétérinaire
- 5.2 Examens cliniques
- 5.3 Programme sentinelle
- 5.4 Historique sanitaire
- 5.5 Gestion des déviations

VI. MAÎTRISE DU RISQUE INFECTIEUX CHEZ L'ANIMAL DONNEUR ET ZOONOTIQUE

- 6.1 Analyse générale et stratégie face aux risques infectieux
 - 6.2 Agents viraux recherchés
 - 6.2.1 Analyse de risque au regard du risque infectieux viral
 - 6.2.1.1 Liste des agents infectieux viraux à considérer
- Liste des agents viraux pris en compte et justification de leur inclusion ou exclusion au regard des connaissances scientifiques disponibles, des données épidémiologiques, de

la nature du produit, du contexte géographique et des recommandations nationales et internationales applicables

6.2.1.2 Données relatives au risque zoonotique selon l'agent viral infectieux

Présentation des données disponibles concernant le franchissement de la barrière d'espèce, les infections humaines documentées, l'épidémiologie, ainsi que les données expérimentales in vivo et in vitro pertinentes.

6.2.1.3 Données relatives au risque de pathogénicité pour le greffon selon l'agent viral infectieux

Présentation des données disponibles concernant l'impact potentiel de l'agent viral sur la qualité, la fonctionnalité, la viabilité ou la survie du greffon ou du tissu considéré.

6.2.1.4 Données relatives à la maîtrise du risque selon l'agent viral infectieux

Mesures de biosécurité mises en œuvre : statut sanitaire, confinement, surveillance sanitaire ; contrôles virologiques : matrices analysées, méthodes utilisées, performances analytiques, calendrier des contrôles, critères d'acceptation et, le cas échéant, mesures correctives

6.2.1.5 Catégorisation de chaque agent viral infectieux (exclusion, non exclusion, veille scientifique)

Catégorisation des agents au regard du risque résiduel estimé et des mesures de maîtrise disponibles, en distinguant notamment :

- les agents dont la présence est incompatible avec l'utilisation du greffon ;
- les agents pouvant être acceptés sous certaines conditions de maîtrise ou de surveillance ;
- les agents faisant l'objet d'une surveillance spécifique ou d'une veille scientifique.

6.2.2 Description des méthodes de détection des agents viraux

6.2.2.1 Liste des agents viraux recherchés et stratégie de détection

Description du programme de surveillance virologique: Liste des virus recherchés et pour chaque agent description et justification des marqueurs d'infection recherchés et de la nature ainsi que la fréquence des échantillons prélevés.

6.2.2.2 Méthodes ciblées de détection

Infectiosité en culture cellulaire ; méthodes d'amplification spécifiques d'acides nucléiques (PCR, RT-PCR, qPCR, RT-qPCR ou équivalent) ; méthodes sérologiques ; méthodes immunochimiques ; autres méthodes ciblées pertinentes.

6.2.2.3 Méthodes agnostiques de détection à large spectre

Description et justification des approches permettant la détection d'agents microbiologiques connus ou inattendus sans hypothèse préalable. Le cas échéant : approches génomiques (ADN cellulaire ou libre) ; transcriptomiques (ARN) ; viromiques ; autres approches non ciblées.

6.2.2.4 Description des méthodes de séquençage haut débit et évaluation des résultats

Description : des plateformes de séquençage utilisées et contrôles qualité ; de la nature des matrices prélevées, du traitement des échantillons, de l'extraction des acides nucléiques, des procédures de préparation des bibliothèques ; du séquençage ; de l'analyse des données (pipelines bioinformatiques) ; des bases de données de référence. Evaluation scientifique des résultats. des critères d'identification taxonomique ; des modalités de mise à jour des bases de données et outils bioinformatiques.

6.2.2.5 Conservation, archivage et disponibilité des échantillons

Nature des échantillons conservés ; conditions de stockage ; durée de conservation ; système d'identification et traçabilité ; modalités d'accès aux échantillons ; capacité à réaliser des investigations ou analyses rétrospectives en cas d'émergence d'un nouvel agent infectieux ou de nouvelles méthodes analytiques.

6.3 Agents bactériens recherchés

6.3.1 Analyse de risque au regard des agents bactériens

6.3.2 Description des méthodes de détection des agents bactériens

6.4 Agents parasitaires recherchés

6.4.1 Analyse de risque au regard des agents parasitaires

6.4.2 Description des méthodes de détection des agents parasitaires

6.5 Agents mycosiques/fongiques recherchés

- 6.5.1 Analyse de risque au regard des agents mycosiques/fongiques
- 6.5.2 Description des méthodes de détection des agents mycosiques/fongiques
- 6.6 Agents émergents
- 6.7 Sécurité virale des produits d'origine biologique (humaine et/ou animale) en contact avec l'organe
 - 6.7.1 Liste des produits d'origine biologique utilisés
 - 6.7.2 Données relatives au risque viral des produits d'origine biologique utilisés
AMM ou documentation concernant la qualité, contrôles virologiques, étapes d'élimination/inactivation virales, études de validation, le cas échéant
 - 6.7.3 Données relatives au risque lié aux EST des produits d'origine biologique
Si applicable, notamment démonstration de conformité au guideline EMA/410/01 rev.3, ou CEP TSE délivré par l'EDQM le cas échéant.

VII. RÉTROVIRUS ENDOGÈNES PORCINS (PERV)

- 7.1 Caractérisation moléculaire des PERV
Caractérisation des PERV (PERV-A, PERV-B, PERV-C et recombinants PERV-A/C) : nombre estimé de copies génomiques, description des séquences ou génomes détectés, niveau d'expression, activité transcriptase inverse, recherche de particules virales (notamment par microscopie électronique si réalisée), études d'infectiosité in vitro (cellules humaines et animales), sérologie et tout autre élément pertinent de caractérisation.
- 7.2 Expression dans l'organe ou tissu expérimental
Caractérisation de l'expression des PERV dans l'organe ou tissu destiné à la transplantation, incluant les données quantitatives et qualitatives disponibles ainsi que leur interprétation au regard du risque de transmission.
- 7.3 Potentiel infectieux et études de transmission
Analyse intégrée du risque prenant en considération : données de caractérisation des PERV ; d'expression dans l'organe ou tissu considéré ; d'infectiosité in vitro ; données précliniques et cliniques disponibles ; évaluation du risque résiduel de transmission au receveur et à ses contacts.

VIII. PROCÉDURE DE PRÉLÈVEMENT ET DE PRÉPARATION OU DE TRANSFORMATION LE CAS ÉCHÉANT DE L'ORGANE

- 8.1 Sélection de l'animal donneur
- 8.2 Conditions opératoires
- 8.3 Conservation de l'organe
 - 8.3.1 Machine de conservation
 - 8.3.2 Description de la solution de conservation de l'organe
- 8.4 Transport
- 8.5 Traçabilité

VIII. CONTRÔLES QUALITÉ ET LIBÉRATION

- 8.1 Critères de libération de l'animal donneur
- 8.2 Critères de libération de l'organe
- 8.3 Contrôles microbiologiques
- 8.4 Contrôles fonctionnels
- 8.5 Gestion des non conformité
- 8.6 Autres contrôles prévus

IX. DONNÉES NON CLINIQUES

- 9.1 Études pharmacodynamiques
- 9.2 Études de transplantation chez le primate non humain
 - 9.2.1 Survie du greffon
 - 9.2.2 Fonctionnalité de l'organe transplanté
 - 9.2.3 Tolérance
 - 9.2.4 Complications éventuelles
- 9.3 Études immunologiques

9.4 Études infectieuses

9.5 Analyse intégrée du risque

X. DOSSIER OGM

10.1 Description de l'OGM

10.2 Caractérisation moléculaire

10.3 Évaluation du risque environnemental

10.4 Mesures de gestion du risque

10.5 Plan de surveillance environnementale

10.6 Mesures d'urgence

ANNEXE IV : BROCHURE INVESTIGATEUR

1. Présentation générale
2. Données qualité
3. Données non cliniques
4. Données cliniques disponibles
5. Analyse bénéfice-risque