

**UNIVERSITE PARIS SUD**  
**FACULTE DE PHARMACIE DE CHATENAY-MALABRY**

ANNEE : 2018

DES N°

**MEMOIRE DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES**  
**D'INNOVATION PHARMACEUTIQUE ET RECHERCHE**

Conformément aux dispositions de l'Arrêté du 4 octobre 1988 tient lieu de

**THESE**

Pour l'obtention du Diplôme d'Etat de

**DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présenté devant le Jury Interrégional

Le 03 juillet 2018

Par **Camille PORTAL**

**TITRE DU MEMOIRE**

Inspection des activités de fabrication de médicaments de thérapie innovante par  
l'ANSM : développement d'outils d'évaluation et de communication du risque

**JURY :**

Président : M Jérôme LARGHERO

Membres : M Romain ROTIVAL

Mme Claire SMADJA

Mme Pascale PASCAL

Mme Solène MAITENAZ





# Table des matières

Liste des abréviations.....	6
Liste des figures.....	7
Liste des tableaux.....	8
1. Introduction .....	9
2. Généralités .....	11
2.1. Les médicaments de thérapie innovante.....	11
2.1.1. Définitions .....	11
2.1.2. Etat des lieux du développement et de l'utilisation des MTI .....	15
2.1.3. Cadre réglementaire applicable aux médicaments de thérapie innovante .....	24
2.2. Inspection des établissements par l'ANSM.....	35
2.2.1. L'ANSM et la Direction de l'inspection .....	35
2.2.2. Objectifs de l'inspection .....	36
2.2.3. Les étapes de l'inspection.....	37
2.2.4. Suites des inspections.....	40
2.3. Les principes de gestion du risque.....	41
2.3.1. Définitions .....	41
2.3.2. La ligne directrice ICH Q9 : Processus de gestion du risque qualité.....	42
2.3.3. Priorisation des inspections par l'ANSM selon les principes de gestion du risque.....	45
3. Méthodologie.....	48
3.1. Rappel des objectifs.....	48
3.2. Conception de la fiche d'évaluation du risque .....	48
3.2.1. Décomposition du risque.....	48
3.2.2. Identification des facteurs de risque .....	49
3.2.3. Définition de la méthode d'estimation et de classification du risque.....	51
3.2.4. Elaboration de la fiche d'évaluation du risque .....	51
3.3. Développement d'outils de communication du risque.....	52
4. Résultats.....	53
4.1. Elaboration de la fiche d'évaluation du risque .....	53
4.1.1. Facteurs de risque .....	53
4.1.2. Méthode d'estimation du risque et de classification du risque .....	63
4.1.3. Fiche d'évaluation du risque (fiche QRM).....	65
4.2. Outils de communication du risque.....	67
4.2.1. Synthèse des rapports d'inspection des établissements fabricants de MTI.....	67
4.2.2. Rappels règlementaires .....	77

5. Conclusions et perspectives .....	80
Annexes.....	89
Annexe 1 : Fiche d'évaluation du risque développée par l'EMA et le PIC/S .....	89
Annexe 2 : Format du rapport d'activité annuel.....	91
Annexe 3 : Guide d'aide à la saisie des données .....	96
Annexe 4 : Fiche d'évaluation du risque (fiche QRM).....	102
Annexe 5 : Rappels réglementaires .....	104

## Liste des abréviations

AMM : autorisation de mise sur le marché  
ANSM : agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé  
BLA : *biologics license application*  
BPF : bonnes pratiques de fabrication  
CHMP : *committee for medicinal products for human use*  
CTD : *common technical document*  
CSP : code de la santé publique  
DI : direction de l'inspection  
EMA : *european medicines agency*  
FDA : *food and drug administration*  
IT : ingénierie cellulaire ou tissulaire  
LD : lignes directrices  
MTI : médicament de thérapie innovante  
MTI-PP : médicament de thérapie innovante préparé ponctuellement  
MPT : *media process test*  
PDCO : *paediatric committee*  
PIC/S : *pharmaceutical inspection co-operation scheme*  
PIP : *paediatric investigation plan*  
PME : petites et moyennes entreprises  
PRIME : *priority medicines*  
QRM : *quality risk management*  
TC : thérapie cellulaire somatique  
TG : thérapie génique

## Liste des figures

Figure 1 : Représentation d'un procédé de thérapie cellulaire .....	13
Figure 2 : Représentation des deux voies de la thérapie génique .....	13
Figure 3 : Représentation d'un procédé d'ingénierie tissulaire .....	14
Figure 4 : Nombre d'essais cliniques portant sur les MTI par année entre 1999 et juin 2015 et par période : 1999-2003, 2004-2010 et 2011-2015.....	18
Figure 5 : Répartition des différentes catégories de MTI en essais cliniques de juillet 1999 à juin 2015 .....	18
Figure 6 : Proportion des pathologies ciblées par les essais cliniques portant sur les MTI.....	20
Figure 7 : Proportion des différents acteurs du développement de MTI. ....	20
Figure 8 : Nombre de recommandations scientifiques pour la classification des MTI fournies par l'EMA.....	21
Figure 9 : Nombre d'avis scientifiques rendus par l'EMA par année depuis 2009. ....	22
Figure 10 : Conditions d'entrée ou de sortie du territoire national des tissus et cellules d'origine humaine à des fins de fabrication de médicaments .....	32
Figure 11 : Procédé de gestion du risque qualité (ICH Q9) .....	43
Figure 12: Composantes du risque lié à la fabrication des MTI .....	49
Figure 13 : Estimation du risque intrinsèque.....	64
Figure 14 : Estimation du risque de non-conformités selon le nombre d'écarts critiques .....	64
Figure 15 : Répartition du nombre d'établissements selon le nombre d'écarts majeurs relevés lors de leur dernière inspection .....	64
Figure 16 : Estimation du risque de non-conformités selon le nombre d'écarts majeurs .....	64
Figure 17 : Estimation du risque global .....	65
Figure 18 : Nombre d'écarts totaux et majeurs par établissement inspecté (n=246) .....	67
Figure 19: Répartition des écarts en fonction de leur relation aux chapitres des BPF (n=246) .....	67
Figure 20: Répartition des écarts majeurs en fonction de leur relation aux chapitres des BPF (n=30) .....	68
Figure 21: Répartition des écarts liés au système qualité pharmaceutique (n=21) .....	69
Figure 22: Répartition des écarts liés au personnel (n=27) .....	69
Figure 23: Répartition des écarts liés aux locaux, matériel et équipements (n=69) .....	70
Figure 24 : Répartition des écarts liés à la documentation (n=38) .....	71
Figure 25 : Répartition des écarts liés aux activités de production (n=44) .....	71
Figure 26 : Répartition des écarts liés au contrôle qualité (n=19) .....	72
Figure 27 : Répartition de chaque type de risque identifié dans les rapports d'inspection (n=127) ....	73
Figure 28 : Contribution des chapitres BPF au risque de fabriquer un produit non conforme (n=46)..	74
Figure 29 : Contribution des chapitres BPF au risque de libérer/mettre/laisser un produit non conforme (n=23) .....	75
Figure 30 : Contribution des chapitres BPF au risque de non détection d'une dérive d'un processus (n=30).....	76
Figure 31 : Contribution des chapitres BPF au risque de rupture de traçabilité et perte de données (n=24).....	77

## Liste des tableaux

Tableau 1 : MTI autorisés en Europe et aux Etats-Unis .....	17
Tableau 2 : Liste des critères retenus ou éliminés pour l'évaluation du risque intrinsèque d'un établissement (Sources) .....	54
Tableau 3 : Liste des facteurs de risque intrinsèque .....	61
Tableau 4 : Thésaurus des risques .....	73

# 1. Introduction

L'ANSM a pour mission fondamentale d'assurer la protection de la santé des patients. Elle s'appuie notamment sur la Direction de l'inspection pour veiller aux requis de qualité et de sécurité des produits de santé fabriqués et distribués par les opérateurs en France et en Europe. Cette dernière réalise à cette fin des inspections des sites permettant de vérifier la conformité vis-à-vis des exigences réglementaires et des normes applicables aux activités et aux produits mis en œuvre. Elle contribue activement à l'évolution de la réglementation sur le plan européen et national. Afin d'assurer ses missions, elle met en œuvre une approche basée sur le risque en lien avec les recommandations des conférences internationales d'harmonisation, de l'Agence européenne du médicament et du Schéma de Coopération dans le domaine de l'Inspection Pharmaceutique (PIC/S). L'objectif est d'évaluer et d'estimer les risques liés à la fabrication et la distribution des produits de santé afin de déployer des moyens et des mesures de surveillance adaptés.

Les médicaments de thérapie innovante (MTI) sont au cœur d'enjeux majeurs sur le plan thérapeutique comme sur les plans technique et réglementaire. En effet, le développement de la thérapie génique, de la thérapie cellulaire et de l'ingénierie tissulaire offre de nouvelles possibilités de traitement des maladies graves ou chroniques pour lesquelles les approches thérapeutiques conventionnelles sont en situation d'échec. Ces nouvelles thérapies se distinguent des médicaments chimiques ou biologiques traditionnels de par leur nature, leur origine humaine, le caractère novateur de leurs procédés de fabrication et, pour ces raisons, nécessitent une adaptation des méthodologies mises en œuvre par les autorités de santé.

Le système de gestion du risque de la Direction de l'inspection vise à évaluer les risques afin de mettre en place des mesures de contrôle et de communication du risque permettant de diminuer le risque qu'un établissement fabrique et distribue un produit non conforme.

Une des mesures de contrôle du risque mises en œuvre consiste à réaliser des inspections. Ces inspections sont réalisées dans le but de diminuer les risques en améliorant leur détection. Pour cela, les autorités compétentes mettent en place un système de priorisation des inspections basé sur le risque. Ce processus met en jeu un outil d'évaluation du risque, la fiche QRM, qui permet d'évaluer en continu le risque que présente chaque établissement de fabriquer et distribuer un produit non conforme et de prioriser les inspections des établissements en fonction de ce risque.

Les mesures de communication du risque reposent sur la réalisation de synthèses des rapports d'inspection et l'élaboration de rappels réglementaires. Elles ont pour objectifs de diminuer la fréquence d'apparition du risque en sensibilisant les opérateurs aux différents dangers identifiés.

Ce travail de thèse est motivé par la nécessité d'adapter ces mesures au cas spécifique des MTI. Une fiche QRM permettant d'évaluer spécifiquement les établissements fabricants de MTI a été conçue. Une synthèse des rapports d'inspection des établissements fabricants de MTI a également été réalisée et a permis de développer des rappels réglementaires spécifiques à la fabrication des MTI.

Avant de présenter la méthodologie et les résultats obtenus, ce manuscrit dresse un état des lieux des caractéristiques des MTI et de leur cadre réglementaire, décrit le processus d'inspection des établissements par l'ANSM et introduit les principes généraux de la gestion du risque.

## 2. Généralités

### 2.1. Les médicaments de thérapie innovante

#### 2.1.1. Définitions

La directive européenne 2001/83/CE définit un médicament biologique comme tout produit dont la substance active est une substance biologique. Une substance biologique est une substance qui est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physico-chimico-biologiques, ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle.

Les MTI sont des médicaments biologiques incorporant des tissus, des cellules ou bien des gènes. Ils offrent de nouvelles opportunités pour le traitement des maladies pour lesquelles les approches thérapeutiques conventionnelles se sont révélées inefficaces.

Les MTI regroupent quatre classes de produits : les médicaments de thérapie génique, les médicaments de thérapie cellulaire somatique, les médicaments issus de l'ingénierie cellulaire et tissulaire et les médicaments combinés de thérapie innovante<sup>1</sup>.

Ces produits sont appelés médicaments de thérapie innovante expérimentaux lorsqu'ils sont évalués chez l'homme dans le cadre de recherches biomédicales<sup>2</sup>.

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) no 726/2004[1] introduit le terme d' « exemption hospitalière » afin de répondre aux besoins des hôpitaux et université en matière de recherche et développement. Cette exemption hospitalière habilite les Etats membres à autoriser l'utilisation de MTI en l'absence d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne à condition que ces derniers soient utilisés dans un hôpital, sous la responsabilité d'un médecin, pour exécuter une prescription médicale à l'attention d'un patient donné<sup>3</sup>. En France, elle donne naissance au statut de médicament de thérapie innovante préparé ponctuellement (MTI-PP). Ces derniers doivent répondre aux mêmes exigences de qualité, traçabilité et pharmacovigilance que les produits autorisés. Ils peuvent au même titre que les MTI autorisés, être

---

<sup>1</sup> Partie IV de l'Annexe I de la Directive 2001/83/CE

<sup>2</sup> Article L.5121-1-1 du Code de la Santé Publique

<sup>3</sup> Article 28, paragraphe 2, du règlement MTI, modifiant l'article 3 de la directive 2001/83/CE

fabriqués, importés ou exportés dans le cadre de recherches impliquant la personne humaine (MTI-pp expérimental)<sup>4</sup>.

#### 2.1.1.1. Médicaments de thérapie cellulaire somatique

Un médicament de thérapie cellulaire somatique (Figure 1) est un produit biologique présentant les deux caractéristiques suivantes[2] :

- Il contient ou consiste en :
  - des cellules ou des tissus qui ont fait l'objet d'une manipulation substantielle de façon à modifier leurs caractéristiques biologiques, leurs fonctions physiologiques ou leurs propriétés structurelles ;
  - ou
  - des cellules ou tissus non destinés à être utilisés pour la ou les mêmes fonctions essentielles chez le receveur et le donneur ;
  
- Il est présenté comme possédant des propriétés permettant de traiter, prévenir ou diagnostiquer une maladie par l'action pharmacologique, immunologique ou métabolique de ses cellules ou tissus, ou administré à une personne dans une telle perspective.

On entend par modification substantielle une modification qui entraîne "une modification des propriétés biologiques ou fonction initiale"[3]. L'annexe I du règlement 1394/2007/CE fournit une liste de manipulations qui ne sont pas considérées comme substantielles. Ainsi, le découpage, le broyage, le façonnage, la centrifugation, le trempage dans des solutions antibiotiques ou antimicrobiennes, la stérilisation, l'irradiation, la séparation, la concentration ou la purification de cellules, la filtration, la lyophilisation, la congélation, la cryoconservation et la vitrification ne doivent pas être considérées comme des modifications substantielles<sup>5</sup>. En revanche, des modifications telles que l'amplification cellulaire, la modification génétique des cellules ou encore la différenciation/activation des cellules avec des facteurs de croissance, sont susceptibles de modifier les propriétés des cellules/tissu et sont donc considérées comme substantielles.

---

<sup>4</sup> Article L.5121-1 du Code de la Santé Publique

<sup>5</sup> Annexe I du règlement 1394/2007

La figure 1 décrit un procédé de production d'un médicament de thérapie cellulaire somatique allogénique. Dans cet exemple, le produit entre dans la définition d'un MTI car il subit des modifications substantielles.

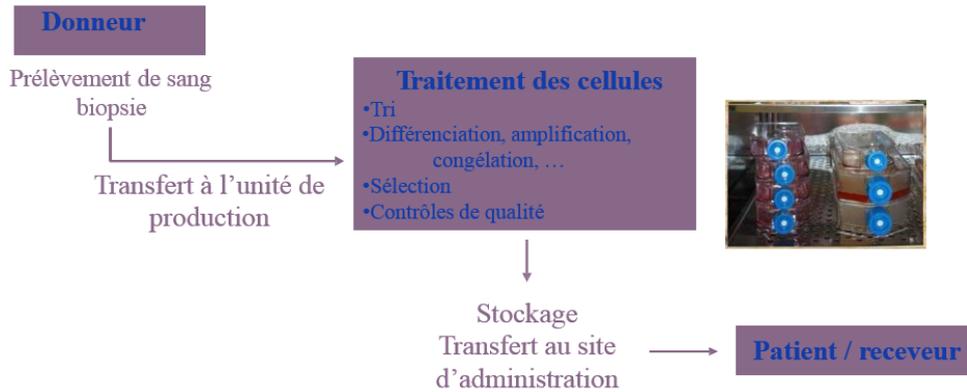


Figure 1 : Représentation d'un procédé de thérapie cellulaire

#### 2.1.1.2. Médicaments de thérapie génique

Un médicament de thérapie génique est un médicament biologique qui possède les caractéristiques suivantes[2] :

- Il contient ou constitue un acide nucléique recombinant utilisé ou administré à des personnes en vue de réguler, de réparer, de remplacer, d'ajouter ou de supprimer une séquence génétique ;
- Son effet thérapeutique, prophylactique ou diagnostique est directement lié à la séquence d'acide nucléique recombinante qu'il contient, ou au produit de l'expression génétique de cette séquence.

Deux types de thérapie génique sont considérés. La thérapie génique in vivo et la thérapie génique ex vivo (Figure 2).

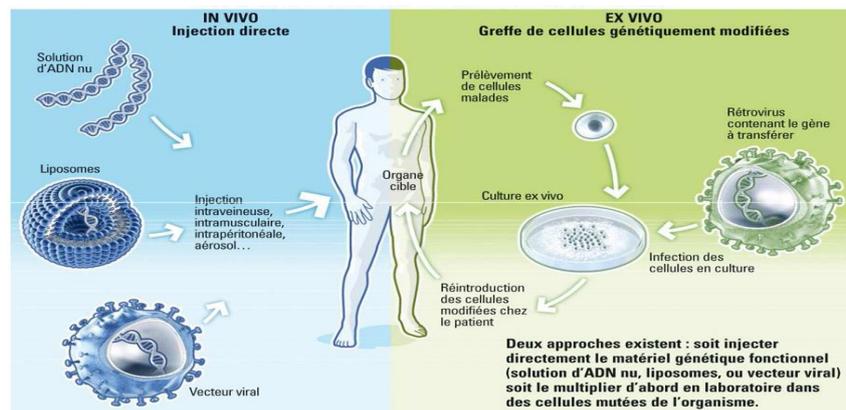


Figure 2 : Représentation des deux voies de la thérapie génique

Un exemple de thérapie génique ex vivo est celui des CAR T-cells (pour cellules T porteuses d'un récepteur chimérique). Ce sont des lymphocytes T du patient, prélevés au patient, puis modifiés génétiquement in vitro de manière à leur faire exprimer un récepteur artificiel, dit chimérique. Ce récepteur est conçu de telle manière que sa partie extra-cellulaire reconnaisse un antigène tumoral, le plus spécifiquement possible afin d'éviter les effets néfastes sur d'autres organes du patient.

#### 2.1.1.3. Médicaments issus de l'ingénierie cellulaire et tissulaire

Un médicament issu de l'ingénierie tissulaire est défini comme un produit qui présente les 2 caractéristiques suivantes[1] :

- Il contient ou consiste en :
  - o des cellules ou des tissus qui ont fait l'objet d'une manipulation substantielle de façon à modifier leurs caractéristiques biologiques, leurs fonctions physiologiques ou leurs propriétés structurelles
  - o des cellules ou tissus non destinés à être utilisés pour la ou les mêmes fonctions essentielles chez le receveur et le donneur ;
- Il est présenté comme possédant des propriétés lui permettant de régénérer, réparer ou remplacer un tissu humain, ou est utilisé chez l'être humain ou administré à celui-ci dans ce but.

Il peut également contenir des substances supplémentaires, telles que des produits cellulaires, des biomolécules, des biomatériaux, des substances chimiques, des supports ou des matrices (Figure 3).

Il ne diffère donc des médicaments de thérapie cellulaire somatique que par l'effet recherché lors de son utilisation.

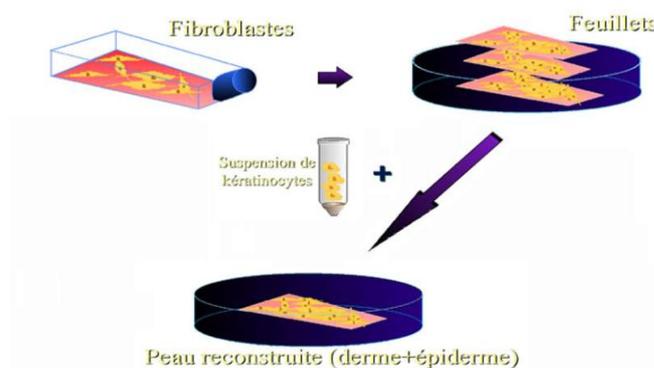


Figure 3 : Représentation d'un procédé d'ingénierie tissulaire

#### 2.1.1.4. Médicaments combinés de thérapie innovante

Un médicament combiné de thérapie innovante est un médicament de thérapie innovante (médicaments de thérapie cellulaire, thérapie génique ou d'ingénierie tissulaire) qui intègre dans sa composition les 2 éléments suivants[1] :

- un ou plusieurs dispositifs médicaux au sens de l'article 1er, paragraphe 2, point a), de la directive 93/42/CEE, ou bien un ou plusieurs dispositifs médicaux implantables actifs au sens de l'article 1er, paragraphe 2, point c), de la directive 90/385/CEE,
  
- une partie cellulaire ou tissulaire contenant :
  - o des cellules ou des tissus viables
  - ou
  - o une partie cellulaire contenant des cellules ou des tissus non viables susceptible d'avoir sur le corps humain une action qui peut être considérée comme essentielle par rapport à celle des dispositifs précités.

#### 2.1.2. Etat des lieux du développement et de l'utilisation des MTI

##### 2.1.2.1. Les MTI bénéficiant d'autorisations de mise sur le marché

10 produits ont obtenu une AMM en Europe (

Tableau 1) :

- 4 médicaments de thérapie cellulaire somatique (TC),
- 4 médicaments de thérapie génique (TG),
- 2 médicaments issus de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire (IT).

Parmi ces 10 produits, 4 ne sont actuellement plus sur le marché pour raison commerciale. Les AMM de Chondrocelect et Provenge ont été retirés à la demande de leurs titulaires[4], [5]. Celle de MACI a été suspendue par recommandation du Comité des médicaments à usage humain (CHMP) suite à la fermeture de l'établissement fabricant le produit en Europe[6]. L'AMM de Glybera n'a quant à elle pas été renouvelée à la demande de son titulaire pour raison commerciale[7].

Les *Biologics License Application* (BLA) de 8 MTI ont été approuvées par la FDA aux Etats-Unis : 1 produit de thérapie cellulaire, 4 produits de thérapie génique et 2 produits d'ingénierie tissulaire.

Le tableau 1 présente les différents MTI autorisés en Europe et aux Etats-Unis, les indications thérapeutiques pour lesquelles ils sont autorisés et les dates de leur AMM.

Tableau 1 : MTI autorisés en Europe et aux Etats-Unis.

	Produits	Type	Description	Indications	AMM
Europe	Chondrocelect	TC	Cellules de cartilage autologues amplifiées ex vivo	Lésion unique du cartilage des condyles fémoraux	2009 (retrait 2016)
	Glybera	TG	Vecteur codant pour la lipoprotéine lipase	Déficit familial en lipoprotéine lipase (LPL) et souffrant de crises de pancréatites sévères ou multiples malgré un régime pauvre en lipides	2012 (retrait 2017)
	Maci	IT	Cellules cartilagineuses autologues cultivés sur membrane de collagène	Lésions cartilagineuses aux extrémités des os de l'articulation du genou	2013 (retrait 2014)
	Provenge	TC	Cellules mononuclées périphériques autologues activées par une protéine de fusion combinant la phosphatase acide prostatique et le GM-CSF	Cancer de la prostate métastatique résistant	2013 (retrait 2015)
	Holoclar	IT	Cellules épithéliales cornéennes autologues amplifiées ex vivo et contenant des cellules souches	Déficience en cellules souches limbiques modérée à sévère causée par des brûlures	2015
	Imlygic	TG	Vecteur oncolytique génétiquement modifié pour se répliquer au sein des cellules tumorales et produire du GM-CSF	Mélanome métastatique non résecable et sans atteinte atteintes viscérales	2015
	Strimvelis	TG	Fraction cellulaire autologue enrichie en CD34+ contenant des cellules CD34+ transduites avec un vecteur rétroviral codant la séquence d'ADNc du gène ADA humain	Syndrome d'immunodéficience sévère lié à un déficit de l'adénosine désaminase	2016
	Zalmoxis	TG	Lymphocytes T allogéniques génétiquement modifiés ( $\Delta$ LNGFR et HSV-TK Mut2)	Traitement adjuvant à la greffe de cellules souches hématopoïétiques haplo-identique chez patients souffrant d'hémopathies malignes de haut risque	2016
	Spherox	TC	Sphéroïdes de chondrocytes autologues	Anomalies symptomatiques du cartilage articulaire du condyle fémoral et de la patella	2017
	Alofisel	TC	Cellules souches mesenchymateuses autologues	Fistules anales complexes chez les adultes atteints de la maladie de Crohn	2018
Etats-Unis	Provenge	TC	Cellules mononuclées périphériques autologues activées par une protéine de fusion combinant la phosphatase acide prostatique et le GM-CSF	Cancer de la prostate métastatique résistant	2010
	Gintuit	IT	Kératinocytes et fibroblastes allogéniques cultivés sur une membrane de collagène bovine	Plaie vasculaire créée chirurgicalement dans le traitement des affections muco-gingivales chez les adultes	2012
	Imlygic	TG	Vecteur oncolytique génétiquement modifié pour se répliquer au sein des cellules tumorales et produire du GM-CSF	Mélanome métastatique non résecable (sans atteinte atteintes viscérales)	2015
	Maci	IT	Cellules cartilagineuses du patient sur des membranes de collagène	Lésions cartilagineuses aux extrémités des os de l'articulation du genou	2016
	Gintuit	IT	Kératinocytes et fibroblastes allogéniques cultivés sur une membrane de collagène bovine	Plaie vasculaire créée chirurgicalement dans le traitement des affections muco-gingivales chez les adultes	2017
	Kymriah	TG	CAR-T	LLA B réfractaire ou en rechute	2017
	Yescarta	TG	CAR-T	Lymphomes à larges cellules B réfractaires ou en rechute	2017
	Luxturna	TG	Adeno-associated virus vector-based gene therapy	Dystrophie rétinienne avec mutation bi-allélique du gène RPE65	2017

TC : médicament de thérapie cellulaire somatique, TG : médicament de thérapie génique, IT : médicaments issus de l'ingénierie cellulaire et tissulaire, GM-CSF : Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, ADA : adénosine désaminase, CAR : Chimeric antigen receptor, LLA : Leucémie lymphoblastique aigüe.

## 2.1.2.2. Les MTI en développement

### 2.1.2.2.1. Vue générale des essais cliniques

Sources : *Advanced therapy medicinal products: current and future perspectives* (Hanna E.)[8] ; Rapport annuel de l'ARM[9]  
De 1999 à 2015, 939 essais cliniques portant sur les MTI ont été enregistrés dans le monde. 85% sont en cours et 15% ont été finalisés à ce jour. Le nombre d'enregistrements augmente chaque année. Il est passé de 34 entre 1999 et 2003 à 333 de 2004 à 2010 pour atteindre 572 enregistrements sur la période de 2011 à juin 2015 (Figure 4).

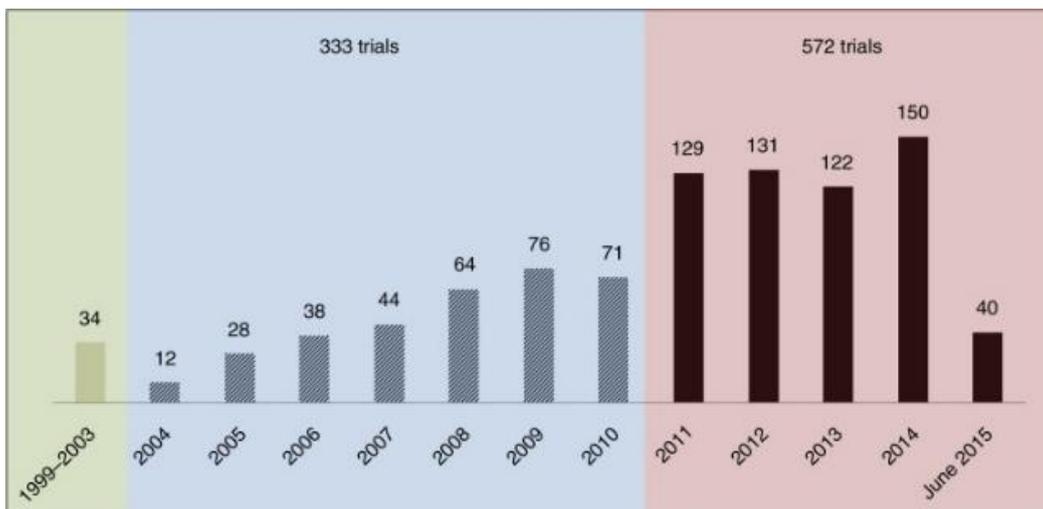


Figure 4 : Nombre d'essais cliniques portant sur les MTI par année entre 1999 et juin 2015 et par période : 1999-2003, 2004-2010 et 2011-2015.

D'après le rapport annuel de l'*Alliance for regenerative medicine* (ARM), en fin 2017, le nombre d'essais cliniques en cours portant sur les MTI s'élevait à environ 950 dans le monde dont 200 en Europe.

Plus de la moitié des essais cliniques au niveau mondial portant sur les MTI de 1999 à juillet 2015 concernent des médicaments de thérapie cellulaire (Figure 5). Les médicaments de thérapie génique et d'ingénierie tissulaire font l'objet pour chacun d'environ 20% des essais cliniques. Les produits combinés ne représentent qu'environ 1% des essais.

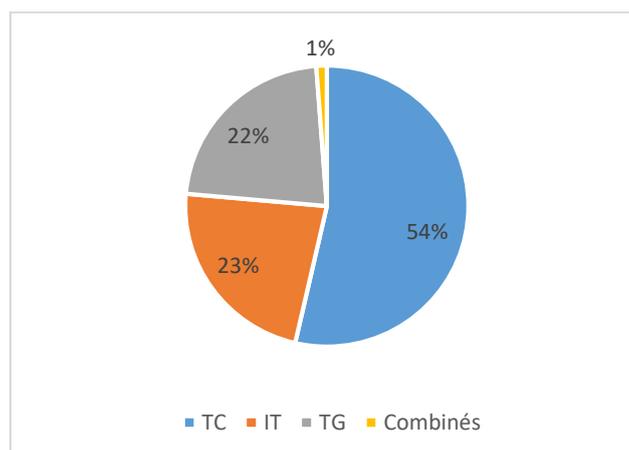


Figure 5 : Répartition des différentes catégories de MTI en essais cliniques de juillet 1999 à juin 2015

La tendance s'est depuis inversée puisqu'en 2017, la majorité des essais cliniques portaient sur la thérapie génique (33% sur les médicaments de thérapie génique in vivo et 27% sur des médicaments de thérapie génique ex vivo). Cette augmentation peut notamment être due à l'arrivée des CAR-T qui sont des lymphocytes T génétiquement modifiés pour être dirigés contre les marqueurs présents à la surface des cellules tumorales. Les médicaments de thérapie cellulaire ne font l'objet plus que de 27% des essais cliniques. Les produits d'IT restent des produits encore peu évalués en clinique (environ 2% des essais).

Plus de la moitié des essais cliniques en cours dans le monde fin 2017 (58%) sont en phase II. 9% ont atteint la phase III et 33% sont en phase I. En Europe, le nombre de phase II est similaire (62%). En revanche, le nombre d'essais cliniques en phase III atteint 18,5% et la proportion d'EC de phase I est plus faible (20%).

Les EC les plus avancés dans le monde portent logiquement sur les médicaments de TC (41% et 46% en phase II et en phase III) qui étaient l'objet de la majorité des essais cliniques des 20 dernières années.

#### *2.1.2.2.2. Pathologies ciblées par les essais cliniques*

La majorité des essais cliniques sur la période 1999-2015 portent sur l'oncologie (25%), notamment sur les hémopathies malignes (31% des essais cliniques d'oncologie), et sur les maladies cardiovasculaires (majoritairement insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde, artériopathie des membres inférieurs) (19%). Les autres domaines les plus explorés concernent l'inflammation et l'immunologie (11%), les pathologies du système musculo-squelettique (10%) et la neurologie (9%) (Figure 6).

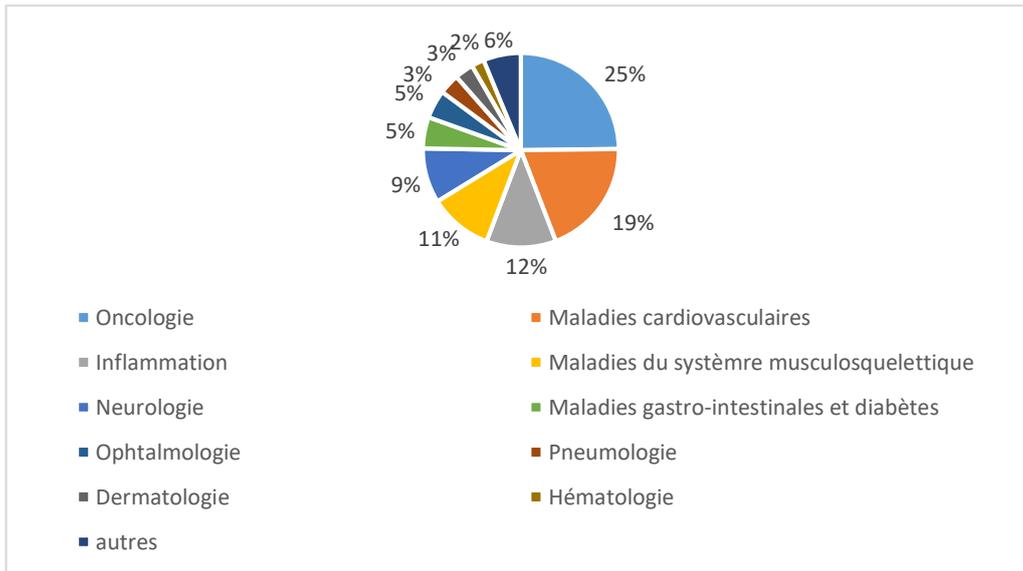


Figure 6 : Proportion des pathologies ciblées par les essais cliniques portant sur les MTI

Fin 2017, la moitié des essais cliniques en cours portaient sur l'évaluation des MTI en oncologie (52,5%). Ce phénomène est notamment dû à l'arrivée des CAR-T dans le domaine de l'immuno-oncologie.

#### 2.1.2.2.3. Acteurs du développement des MTI

Il existe actuellement 854 entreprises dans le secteur des MTI dans le monde. Plus de la moitié est située en Amérique du Nord (460) et environ un quart est localisé en Europe et Israël. Le Royaume-Uni accueille le plus grand nombre d'entreprises (55) suivi de la France (28), l'Allemagne (27) et Israël (24) (Figure 7).

Les promoteurs des EC portant sur les MTI dans le monde de 1999 à juillet 2015 sont pour la grande majorité des promoteurs non-commerciaux (73%).

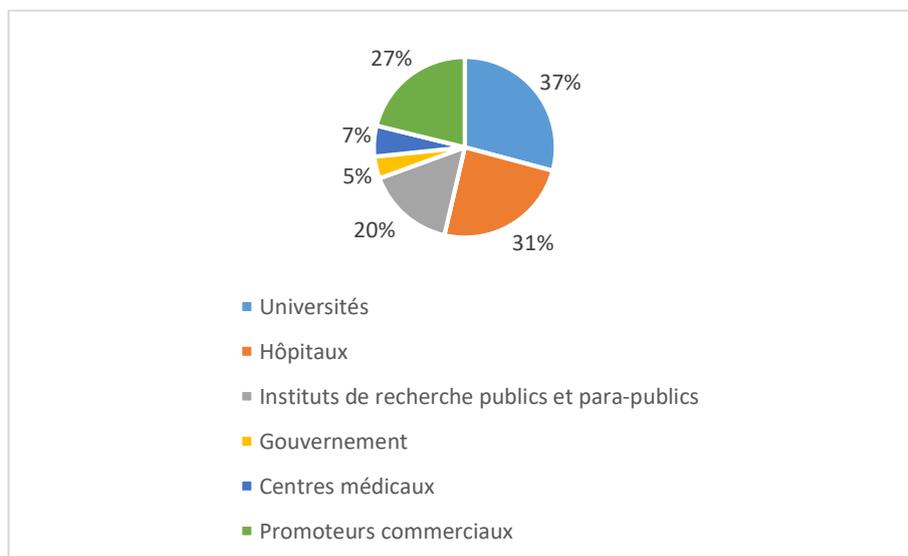


Figure 7 : Proportion des différents acteurs du développement de MTI.

#### 2.1.2.2.4. Les mesures de l'agence européenne du médicament pour l'accompagnement du développement des MTI

L'Agence européenne du médicament (EMA) est une agence décentralisée de l'Union Européenne qui assure l'évaluation, la supervision et la surveillance de la sécurité des médicaments au sein des pays membres. Elle a pour but de protéger la santé humaine et animale dans l'ensemble des états membres et partie à l'accord sur l'Espace économique européen. Avec le règlement 1394/2007/CE, le *Committee of Advanced Therapies* (CAT) a été créé au sein de l'EMA afin d'évaluer les produits de thérapie avancée. Il a pour principales missions d'évaluer la qualité, la sécurité et l'efficacité des MTI et préparer un avis pour toutes les demandes d'AMM de MTI pour le CHMP.

En plus d'accorder des réductions dans ses redevances, l'EMA met en place un certain nombre de mesures incitatives permettant de soutenir les laboratoires développant des MTI :

- Recommandations scientifiques pour la classification des MTI ;
- Certification des données de qualité et non-clinique ;
- Conseils scientifiques ;
- Désignation orpheline ;
- Programme PRIME.

#### Recommandations scientifiques pour la classification des MTI

Les laboratoires développant des MTI ont la possibilité de consulter l'EMA afin de confirmer le statut MTI de leur produit et d'obtenir des recommandations sur la classification de ces derniers. Cette procédure est optionnelle[10].

Au total, 49 recommandations ont été adoptées en 2017, soit 44% de moins qu'en 2016. Le nombre de demandes de classification ATMP était également plus faible en 2017 (46) qu'en 2016 (60) (Figure 8). Ainsi, après une augmentation en 2015 et 2016, le nombre de demandes a diminué[11].

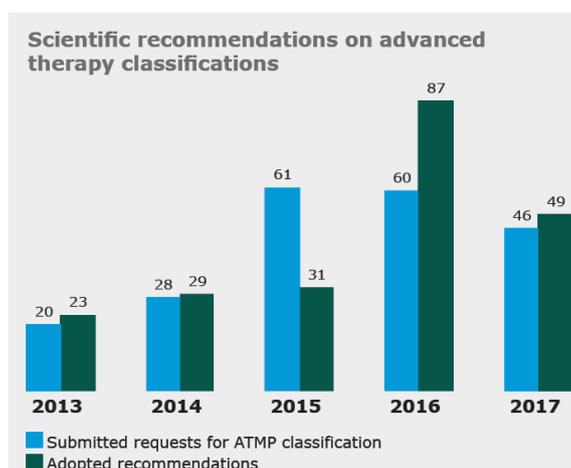


Figure 8 : Nombre de recommandations scientifiques pour la classification des MTI fournies par l'EMA

## Certification des données de qualité et des données non-cliniques pour les petites et moyennes entreprises

Cette procédure consiste en l'évaluation scientifique par le CAT des données de qualité et des données non cliniques générées par les PME à n'importe quel stade du processus de développement du MTI. Elle permet aux laboratoires développant des MTI d'identifier les problèmes potentiels de qualité ou sécurité liés à leur produit afin de les résoudre avant la soumission d'une demande d'AMM et de s'assurer qu'ils sont sur la bonne voie pour mener à bien le développement de leur produit. Les PME peuvent ainsi, sous recommandations du CAT, obtenir de l'EMA un certificat de conformité aux normes applicables à l'évaluation d'une demande d'AMM des données qu'ils ont générées[12].

Depuis 2009, l'ensemble des produits ayant fait une demande de certification ont été recommandés par le CAT pour l'obtention de ce certificat[13].

### Avis scientifiques

Les laboratoires développant des MTI peuvent demander un avis scientifique à l'EMA lors du développement d'un médicament afin de s'assurer qu'ils effectuent les contrôles et études appropriées et ainsi d'éviter que des objections concernant la conception des tests soient levées lors de l'évaluation de la demande d'AMM[14]. Les objections peuvent en effet retarder considérablement le délai de mise sur le marché d'un produit. Cette procédure est appréciée par les laboratoires. Le nombre de demandes augmente chaque année depuis 2009 et atteint un total de 293 en avril 2018[13] (Figure 9).

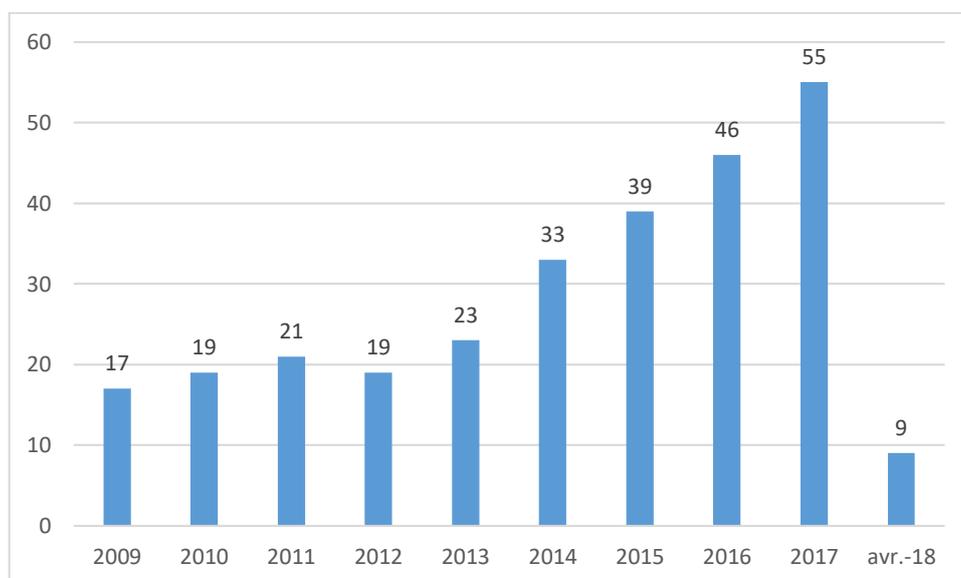


Figure 9 : Nombre d'avis scientifiques rendus par l'EMA par année depuis 2009.

### Désignation orpheline

La désignation orpheline est attribuée aux produits dont l'objectif est de traiter, prévenir ou diagnostiquer une pathologie chronique invalidante ou qui menace le pronostic vital, pour laquelle il n'existe pas de traitement autorisé (ou s'il en existe un, qu'il apporte un bénéfice significatif par rapport à celui-ci) et dont la prévalence est inférieure à 5/10000[15]. La désignation orpheline peut également être accordée lorsque le retour sur investissement lors de la mise sur le marché du produit est insuffisant pour justifier l'investissement nécessaire à son développement[15]. Elle a pour but d'inciter les laboratoires à développer des médicaments destinés à des patients peu nombreux qui présentent alors un intérêt commercial limité.

Ainsi, lorsque leur produit reçoit la désignation orpheline, les laboratoires se voient accorder des avantages :

- Exclusivité du marché pendant 10 ans ;
- 2 années supplémentaires d'exclusivité du marché si le laboratoire fournit les résultats du plan d'investigation pédiatrique (PIP) ;
- Réduction des redevances à l'EMA (dépend du statut du demandeur et du type de service)
- Evaluation de la demande d'AMM via une procédure centralisée ;
- Eligibilité à l'AMM conditionnelle : autorisation d'un médicament sur la base de données moins complètes que celles requises pour une AMM classique ;
- Protocole assistance : avis scientifique spécifique au médicament faisant l'objet d'une désignation orpheline dans lequel l'EMA répond aux questions des laboratoires relatives à l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament orphelin.

Depuis 2000, 185 MTI ont été désignés « médicaments orphelins. Entre 2000 et 2008, les médicaments utilisant des cellules ou des gènes ne représentaient que 4,5% des médicaments orphelins. Entre 2009 et 2016, ce pourcentage a atteint 15%[16].

### Programme PRIME (PRiority Medicines)

L'EMA a lancé en mars 2016 un nouveau programme, le PRIME (PRiority MEDicines), qui a pour but de fournir un soutien précoce et renforcé aux développeurs de médicaments ciblant un besoin médical insatisfait afin d'accélérer leur mise sur le marché et leur accès aux patients en impasse thérapeutique[17].

Les établissements souhaitant intégrer le programme PRIME doivent soumettre une demande démontrant que leur produit s'adresse à un besoin médical non satisfait et qu'il est susceptible d'apporter un avantage thérapeutique majeur aux patients. Une fois le produit sélectionné, l'agence désigne un rapporteur du CAT pour assurer le soutien continu avant la demande d'AMM, organise des

réunions de lancement avec le rapporteur et un groupe d'experts multidisciplinaires afin de déterminer une orientation sur le plan de développement et la stratégie réglementaire à adopter, fournit des conseils scientifiques aux étapes clés du développement et confirme le potentiel du produit pour l'évaluation accélérée de la demande d'AMM.

En moyenne, depuis son lancement, seulement 20% des demandes d'adhésion au programme ont été acceptées. Ce faible taux permet d'assurer que cette mesure se concentre sur les médicaments les plus prometteurs. Les MTI sont fortement considérés comme porteurs d'espoir pour répondre aux besoins médicaux non satisfaits. En effet, 40% des produits qui ont pu intégrer le programme PRIME sont des MTI[11].

### 2.1.3. Cadre réglementaire applicable aux médicaments de thérapie innovante

#### 2.1.3.1. Autorisations encadrant les activités

En France, les activités associées des MTI sont soumises à autorisation préalable de l'ANSM. Comme pour tout médicament à usage humain, la fabrication, l'importation, l'exportation, la distribution et l'exploitation des MTI ne peuvent être effectuées que dans des établissements pharmaceutiques<sup>6</sup> y compris les établissements pharmaceutiques créés au sein d'organismes à but non lucratif ou d'établissements publics autres que les établissements de santé<sup>7</sup>, et l'établissement français du sang<sup>8</sup>.

En revanche, contrairement aux médicaments conventionnels, la fabrication, l'importation et la distribution des MTI expérimentaux n'est pas réservée aux établissements précités. En effet, ces activités peuvent se dérouler au sein des établissements de santé titulaires d'une autorisation pour la préparation, la conservation, la distribution et la cession de tissus et de leurs dérivés et de préparations de thérapie cellulaire s'ils y sont autorisés par l'ANSM<sup>9</sup>.

De même, les MTI-PP, expérimentaux ou non, peuvent être préparés, conservés, distribués, cédés et importés ou exportés dans le cadre d'une recherche biomédicale, par un établissement de santé, l'Établissement Français du Sang et le centre de transfusion sanguine des armées<sup>10,11</sup>.

---

<sup>6</sup> Article L. 5124-1 du Code de la Santé Publique

<sup>7</sup> Article L. 5124-9-1 du Code de la Santé Publique

<sup>8</sup> Article L. 1222-1-1 du Code de la Santé Publique

<sup>9</sup> Article L. 4211-9-2 du Code de la Santé Publique

<sup>10</sup> Article L. 4211-9-1 du Code de la Santé Publique

<sup>11</sup> Article R. 4211-32 du Code de la Santé Publique

2.1.3.1.1. *Autorisation des activités liés aux MTI (expérimentaux ou non) pour les établissements pharmaceutiques*

La fabrication des MTI par les établissements pharmaceutiques doit faire l'objet d'une autorisation d'ouverture par l'ANSM<sup>12</sup>. Les modalités de présentation des demandes d'autorisation d'ouverture sont fixées par décision du directeur général de l'ANSM[18] Décision du 15 novembre 2017]. L'établissement doit notamment indiquer dans sa demande le type d'activités qu'il souhaite réaliser (fabrication, distribution, exploitation...) et pour les fabricants de MTI, la nature des cellules et produits de thérapie génique et cellulaire, leur mode de conditionnement, la liste des procédures liées à la fabrication, la liste des établissements fournisseurs quand le prélèvement est effectué en France, et les dispositions prises en matière de confinement le cas échéant. Cette autorisation initiale peut être modifiée lors d'une demande d'ajout d'activités. Les modalités qui s'y rapportent sont également décrites dans la Décision du 15 novembre 2017.

L'autorisation d'ouverture est délivrée par le directeur général de l'ANSM après avis du conseil de l'ordre national des pharmaciens et après enquête administrative réalisée par un des agents de l'ANSM, prenant la forme, le cas échéant, d'une enquête sur site, réalisée par un inspecteur<sup>13</sup>.

Les modifications substantielles suivantes doivent être soumises à autorisation avant leur mise en place<sup>14</sup> :

- Fabrication ou importation d'une nouvelle catégorie de produits ;
- Fabrication ou importation d'une nouvelle forme pharmaceutique ou d'un produit pharmaceutique non mentionné par l'autorisation d'ouverture en vigueur ;
- Mise en œuvre d'une nouvelle opération pharmaceutique de fabrication, d'importation ou d'exploitation ;
- Création de locaux dans lesquels sont réalisées des opérations pharmaceutiques
- Suppression de locaux dans lesquels sont réalisées des opérations de production et de contrôle de la qualité ;
- Modifications des conditions de stockage des médicaments classés comme stupéfiants pour les distributeurs ;
- Modification du territoire de répartition pour les distributeurs ;
- Déménagement sur un même site d'un établissement pharmaceutique disposant du statut d'exploitant ;

---

<sup>12</sup> Article L. 5124-3 du Code de la Santé Publique

<sup>13</sup> Article R. 5124-6 du Code de la Santé Publique

<sup>14</sup> Article R. 5124-10 du Code de la Santé Publique

- Déménagement sur un même site d'un établissement pharmaceutique disposant du statut de fabricant ou d'importateur lorsque les activités de ceux-ci sont limitées à la libération des lots
- Ajout d'un local de stockage de gaz conditionné pour les fabricants de gaz à usage médical.

L'ANSM peut demander toute information complémentaire et faire procéder à une enquête administrative par un de ses agents ou à une enquête sur place réalisée par un inspecteur pour lui permettre de se prononcer sur la demande.

Les modifications de l'autorisation d'ouverture d'un établissement pharmaceutique suivantes sont à déclarer à l'ANSM<sup>15</sup> :

- Changement de dénomination sociale de l'entreprise titulaire d'une autorisation d'ouverture ;
- Changement de forme juridique de l'entreprise titulaire d'une autorisation d'ouverture ;
- Transfert du siège social ou changement de libellé de l'adresse du siège social de l'entreprise titulaire d'une autorisation d'ouverture.

Les modifications autres que celles précitées doivent être indiquées dans l'état annuel de l'établissement<sup>16</sup>.

#### *2.1.3.1.2. Autorisation des activités liées aux MTI expérimentaux pour les établissements de santé*

Les établissements de santé titulaires de l'autorisation à préparer, conserver, distribuer, céder, importer ou exporter les tissus et leurs dérivés et les préparations de thérapie cellulaire doivent soumettre une demande afin d'être autorisés à fabriquer, importer, exporter ou distribuer des MTI expérimentaux. La forme et le contenu du dossier justificatif accompagnant la demande sont précisés par décision du directeur général de l'ANSM<sup>17</sup> [Décision du 3 avril 2017].

Les modifications substantielles relatives aux points suivants doivent faire l'objet d'une autorisation préalable par l'ANSM<sup>18</sup> :

- Nouvelle activité (fabrication, importation, exportation, distribution) ;
- Fabrication ou importation d'une nouvelle catégorie de MTI expérimentaux ;
- Fabrication ou importation d'une nouvelle forme pharmaceutique ou d'un nouveau produit pharmaceutique ;
- Mise en œuvre d'une nouvelle opération pharmaceutique de fabrication ou d'importation ;

---

<sup>15</sup> Article R5124-10-1 du Code de la Santé Publique

<sup>16</sup> Article R5124-10-2 du Code de la Santé Publique

<sup>17</sup> Article R4211-54 du Code de la Santé Publique

<sup>18</sup> Article R4211-58 du Code de la Santé Publique

- Création de locaux dans lesquels sont réalisées des opérations pharmaceutiques de fabrication, d'importation ou de stockage ;
- Suppression de locaux dans lesquels sont réalisées des opérations de production et de contrôle de la qualité.

Les modifications liées au nom ou à l'adresse de l'établissement, à la nomination d'une nouvelle personne responsable et à la cessation d'une activité ou d'une opération pharmaceutique doivent être déclarées au plus tard un mois après leur mise en œuvre<sup>19</sup>.

Les autres modifications sont, comme pour les MTI-pp, à indiquer dans le rapport d'activité annuel<sup>20</sup>.

#### 2.1.3.1.3. *Autorisation des activités liées aux MTI-pp*

Les établissements souhaitant effectuer des activités de préparation, conservation, distribution et de cession de MTIpp ou MTIpp expérimentaux, et d'importation et exportation de ces derniers, doivent adresser une demande d'autorisation d'établissement à la réalisation de ces activités au directeur général de l'ANSM. Cette demande doit être accompagnée d'un dossier justificatif dont le modèle est fixé par arrêté du ministre chargé de la santé sur proposition du directeur général de l'ANSM<sup>21</sup>[19].

Les modifications substantielles des activités autorisées relatives à la préparation d'une nouvelle forme pharmaceutique de MTIpp, aux activités autorisées, aux modifications ou créations de locaux ayant une incidence sur les conditions de réalisation de ces activités doivent être soumises à autorisation préalable de l'ANSM<sup>22</sup>.

Les modifications concernant le nom ou l'adresse de l'établissement, la nomination d'un nouveau directeur, la mise en œuvre d'un nouvel équipement technique y compris d'un logiciel utilisé pour la traçabilité des produits, les sous-traitants et les conventions passées avec ces sous-traitants doivent être déclarées dans le mois qui suit leur mise en œuvre<sup>23</sup>.

Les autres modifications pouvant avoir une incidence sur les activités réalisées doivent figurer dans le rapport d'activité annuel<sup>24</sup>.

---

<sup>19</sup> Article R4211-59 du Code de la Santé Publique

<sup>20</sup> Article R4211-60 du Code de la Santé Publique

<sup>21</sup> Article R4211-34 du Code de la Santé Publique

<sup>22</sup> Article R4211-43 du Code de la Santé Publique

<sup>23</sup> Article R4211-44 du Code de la Santé Publique

<sup>24</sup> Article R4211-44 du Code de la Santé Publique

### 2.1.3.2. Autorisations encadrant les produits

Tout médicament doit faire l'objet avant sa mise sur le marché d'une autorisation[2]. Il existe 4 procédures différentes pour obtenir une AMM :

- La procédure centralisée qui permet d'obtenir une seule AMM valable dans tous les Etats membres de l'Union européenne ;
- La procédure de reconnaissance mutuelle qui permet d'obtenir une AMM identique dans plusieurs Etats membres à partir d'une première AMM obtenue dans un Etat de référence ;
- La procédure décentralisée qui permet d'obtenir une AMM simultanément dans plusieurs Etats membres choisis par le demandeur, lorsqu'aucune autorisation n'a été délivrée en Europe ;
- La procédure nationale qui permet d'obtenir une AMM dans un seul EM.

L'autorisation des MTI se fait obligatoirement par procédure centralisée[20] règlement 726/2004]. Les MTI-pp font en revanche l'objet d'une procédure nationale pour être autorisés.

#### 2.1.3.2.1. Autorisation de mise sur le marché d'un MTI

Le dossier de demande doit être présenté au format standard dit CTD (*Common Technical Document*) qui est commun pour tous les Etats membres de l'Union européenne. La description du format et du contenu du dossier CTD sont décrits dans le Volume 2B du document *Notice to applicants*[21] développé par la Commission européenne après consultations des autorités compétentes nationales et de l'EMA.

S'il s'agit d'un MTI-pp combiné, la demande d'autorisation doit inclure les éléments prouvant la conformité du DM ou DM implantables actifs aux exigences énoncées respectivement dans la directive 93/42/CEE et 90/385/CEE et, lorsqu'ils sont disponibles, les résultats de l'évaluation par un organisme notifié. Si la demande n'inclut pas les résultats de l'évaluation par un organisme notifié, l'EMA peut demander un avis sur la conformité du dispositif médical avec les exigences essentielles à un organisme notifié.

Comme vu précédemment, l'évaluation scientifique des demandes d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour les MTI est effectuée par le comité des thérapies innovantes (CAT). Ce dernier évalue la qualité, la sécurité et l'efficacité du MTI et transmet un avis au comité des médicaments à usage humain (CHMP). La recommandation du CHMP est ensuite transmise à la Commission européenne, qui décide d'octroyer ou non l'AMM du produit dans tous les États membres.

Les MTI doivent, comme les autres médicaments, respecter le règlement pédiatrique 1901/2006/CE, quand celui-ci est applicable, et mettre en place un PIP. Ce règlement a pour but de faciliter le développement et l'accessibilité de médicaments à usage pédiatrique. Il introduit notamment l'obligation de concevoir un plan d'investigation pédiatrique décrivant les mesures proposées pour démontrer la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament sur la population pédiatrique dans le développement d'un médicament. Il doit être approuvé par le Comité européen Pédiatrique (PDCO) de l'EMA avant la soumission de la demande d'AMM. Le PIP n'est toutefois pas systématique. Selon les indications revendiquées, il est possible d'obtenir avant la demande d'AMM une "dispense" de développement pédiatrique ou un délai dans la mise en place des études.

Les modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché sont prévues par la directive 2001/83/CE et le règlement (CE) N° 726/2004. Elles peuvent être classées en différentes catégories, selon le niveau de risque pour la santé publique et selon les répercussions sur la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament[22] Règlement 1234/2008] : les modifications mineures de type IA et IB, les modifications majeures de type II et les extensions d'AMM. La liste des changements répondant aux différentes catégories est décrite dans le règlement 1234/2008. Les modifications mineures doivent être notifiées à tous les états membres de l'UE, à l'autorité compétente ou à l'EMA.

#### 2.1.3.2.2. *Autorisation de mise sur le marché d'un MTI-pp*

Pour être mis sur le marché, les MTI-pp doivent obtenir une autorisation de l'ANSM. Les établissements doivent pour cela faire une demande accompagnée d'un dossier dont le contenu est fixé par arrêté du ministre chargé de la santé sur proposition du directeur général de l'ANSM<sup>25</sup> [19] arrêté du 4 février 2013].

Les modifications pouvant avoir un impact sur la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit doivent faire l'objet d'une demande d'autorisation auprès de l'ANSM accompagnée d'un dossier dont le contenu est également fixé par l'arrêté du 4 février 2013<sup>26</sup>.

En raison du faible recul sur ces produits, l'autorisation peut être soumise à des conditions particulières impliquant l'obligation pour l'établissement de mettre en œuvre un plan de suivi de l'efficacité et de la sécurité du médicament<sup>27</sup>. Ce plan de suivi doit comporter un recueil périodique d'informations concernant l'efficacité et les effets indésirables et devant être transmises à l'ANSM. Ces exigences

---

<sup>25</sup> Article R5121-210 du Code de la Santé Publique

<sup>26</sup> Article R5121-214 du Code de la Santé Publique

<sup>27</sup> Article R5121-213 du Code de la Santé Publique

permettent de s'assurer que la balance bénéfice /risque favorable du produit est maintenue pendant sa durée d'autorisation.

Ces produits sont potentiellement destinés à de petites populations spécifiques et sans solution thérapeutique. Ils peuvent à ce titre, dans certains cas et sous réserve d'avoir démontré l'impossibilité de réaliser des recherches biomédicales pertinentes, être autorisés sans résultats d'études cliniques. Le produit doit répondre pour cela aux conditions suivantes<sup>21</sup> :

- Il n'existe pas de traitement approprié pour améliorer l'état du patient et le produit apparaît comme étant la seule chance de lui éviter une issue fatale ;
- Le produit est susceptible de présenter un bénéfice pour le patient et l'état des connaissances scientifiques laisse préjuger de son efficacité ;
- Le patient, son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée a reçu une information adaptée sur l'absence d'alternative thérapeutique, les risques courus et les bénéfices attendus.

Le demandeur doit alors justifier les raisons pour lesquelles le produit n'a pas fait l'objet d'une recherche biomédicale et fournir les données de sécurité et d'efficacité disponibles le cas échéant.

Les MTI-pp n'entrent pas dans le champ du règlement 1901/2006/CE relatif aux médicaments à usage pédiatrique et sont donc exemptés de cette exigence pour être mis sur le marché.

#### 2.1.3.3. Autorisation d'essai clinique portant sur un MTI ou un MTIpp expérimental

Les MTI et MTIpp doivent faire l'objet d'essais cliniques (sauf dans le cas de MTI-PP portant sur des pathologies rares et pour lesquels l'impossibilité de réaliser des recherches biomédicales pertinentes a été démontrée) au cours desquels la sécurité liée à leur utilisation et leur efficacité sont évaluées avant d'être autorisés à être mis sur le marché.

Ces essais cliniques doivent, en attendant l'application du règlement européen n°536-2014, continuer à suivre la directive des essais cliniques 2001/20/CE[23]. Ils ne peuvent être mis en œuvre dans un Etat membre de l'Union européenne qu'après avis favorable d'un comité d'éthique et autorisation de l'autorité compétente. En France, il s'agit respectivement du comité de protection des personnes (CPP) et de l'ANSM<sup>28</sup>. Ainsi, afin d'être autorisé à conduire une étude clinique en France, le promoteur doit transmettre au CPP une demande d'avis accompagnée d'un dossier dont le contenu et les modalités de présentation sont précisés par arrêté du ministre chargé de la santé<sup>29</sup>. Il doit également fournir à l'ANSM un dossier de demande d'autorisation d'essai clinique dont le contenu, le format et les

---

<sup>28</sup> Article L1121-4 du Code de la Santé Publique

<sup>29</sup> Article R1123-20 du Code de la Santé Publique

modalités de présentation sont définies par décision du directeur général de l'ANSM<sup>30</sup> et se réfèrent aux indications détaillées « CT-1 » de la directive 2001/20/CE[24]·[25].

Les essais cliniques peuvent nécessiter des modifications après avoir été autorisés. Ces modifications peuvent concerner la conduite, la conception, la méthode, le médicament expérimental ou auxiliaire, ou encore l'investigateur ou le site d'essai clinique concerné. Les modifications susceptibles d'avoir des conséquences substantielles pour la sécurité ou les droits des participants ou pour la fiabilité et la robustesse des données obtenues lors de l'essai clinique doivent faire l'objet d'une procédure d'autorisation semblable à la procédure d'autorisation initiale. Le promoteur doit obtenir un avis favorable du comité et une autorisation de l'ANSM avant la mise en œuvre d'une modification substantielle<sup>31</sup>. Les demandes prévues à l'article L. 1123-9 sont accompagnées des justifications appropriées dont le contenu et les modalités de présentation sont fixés par arrêté du ministre chargé de la santé, pris sur proposition du directeur général de l'ANSM.

Le règlement européen n°536-2014 a pour objectif de simplifier et harmoniser les dispositions administratives relatives aux essais cliniques dans l'Union européenne et notamment la procédure de dépôt de demande d'autorisation d'essai clinique. Au lieu de déposer des demandes d'autorisation dans chacun des Etats membres concernés par l'essai clinique, les promoteurs devront désormais déposer un seul dossier de demande d'essai sur le portail de l'Union. Le portail de l'Union est une plateforme d'hébergement et d'échange de données relatives aux essais cliniques partagée entre la Commission européenne, l'EMA, les Etats membres et les promoteurs. Le dossier déposé via ce portail sera ainsi transmis pour évaluation à l'ensemble des Etats. Chaque Etat notifiera également par l'intermédiaire de ce portail sa décision d'autoriser, d'autoriser sous conditions ou de rejeter l'autorisation. Ce règlement sera applicable lors de la mise en place du portail européen prévue en 2019.

#### 2.1.3.4. Autorisation d'importation de tissus et de leurs dérivés ou de cellules issus du corps humain et des préparations de thérapie cellulaire

##### 2.1.3.4.1. *Autorisation*

Les conditions de transfert des tissus, leurs dérivés et des cellules, quel que soit leur niveau de transformation, et des préparations de thérapie cellulaire, sont fixées par la directive 2015/566 [26]. Les transferts de ces produits à des fins de fabrication de médicaments peuvent être réalisés par des

---

<sup>30</sup> Article R1123-37 du Code de la Santé Publique

<sup>31</sup> Article L1123-9 du Code de la Santé Publique

établissements autorisés aux activités relatives aux MTI et MTI-pp. Lorsqu'ils sont réalisés entre pays membres de l'Union européenne, ils ne requièrent pas d'autorisation préalable des autorités compétentes<sup>32,33</sup> (Figure 10). Concernant les échanges avec des pays tiers, seule l'importation est soumise à autorisation<sup>34</sup>(Figure 10). Les établissements sollicitant cette autorisation d'importation doivent transmettre à l'ANSM une demande, accompagnée d'un dossier justificatif comportant les pièces justificatives suivantes<sup>35</sup> :

- La désignation précise des tissus, de leurs dérivés et des cellules issus du corps humain destinés à être importés ;
- Toute information ou tout document permettant d'établir que les exigences relatives au prélèvement et à la collecte des éléments humains (consentement du donneur, absence de rémunération du donneur, prélèvement dans le respect des normes de protection et selon les bonnes pratiques qui s'appliquent au prélèvement, à la préparation, à la conservation, à la distribution, à la cession, au transport et à l'utilisation des tissus, des cellules et des préparations de thérapie cellulaire) sont satisfaites par l'établissement ou l'organisme demandeur ;
- Le nom et l'adresse de chaque fournisseur ainsi que les copies des accords écrits conclus avec les fournisseurs ;
- La description des moyens mis en place pour assurer la traçabilité des tissus, leurs dérivés ou des cellules issus du corps humain, leur conservation et leur transport ;
- Les informations sur les conditions de prélèvement des tissus et cellules.

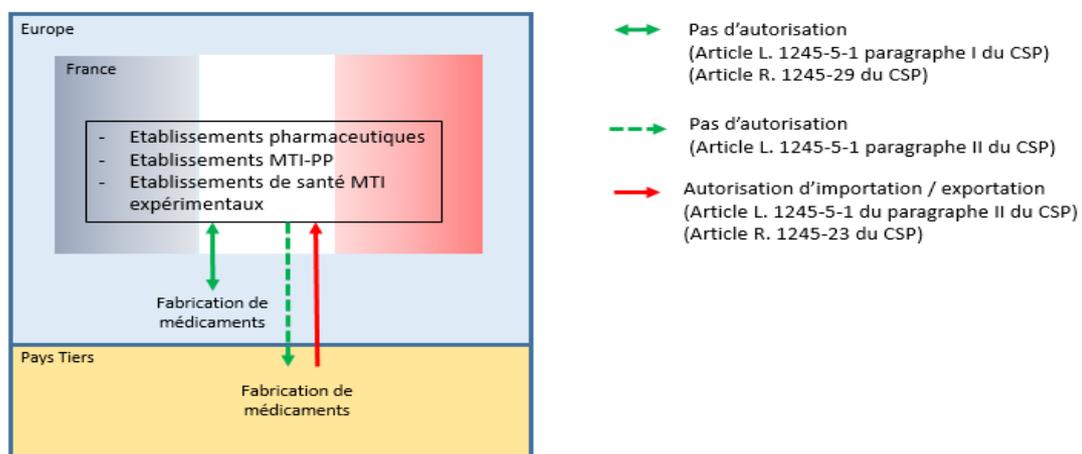


Figure 10 : Conditions d'entrée ou de sortie du territoire national des tissus et cellules d'origine humaine à des fins de fabrication de médicaments

<sup>32</sup> Article L1245-5-1 § I du Code de la Santé Publique

<sup>33</sup> Article R1245-29 du Code de la Santé Publique

<sup>34</sup> Article L1245-5-1 § II du Code de la Santé Publique

<sup>35</sup> Article R1245-23 du Code de la Santé Publique

Les autorisations peuvent être suspendues ou retirées par l'ANSM lorsqu'une violation des prescriptions législatives et réglementaires est constatée<sup>36</sup>.

Les modifications des éléments de l'autorisation concernant la nature ou l'origine des tissus, leurs dérivés ou des cellules importées, les établissements fournisseurs et les activités exercées dans les pays tiers qui peuvent avoir une influence sur la qualité et la sécurité des tissus et cellules importés doivent être soumises à l'ANSM pour autorisation<sup>37</sup>. La demande de modification est déposée et instruite dans les mêmes conditions que la demande initiale.

Les modifications concernant les autres éléments de l'autorisation doivent être déclarées à l'ANSM dans un délai maximal d'un mois suivant leur mise en œuvre<sup>38</sup>.

#### 2.1.3.4.2. Traçabilité des tissus, leurs dérivés et des cellules

La traçabilité des tissus et cellules d'origine humaine a pour objet d'établir le lien entre le donneur et le receveur en partant du prélèvement jusqu'à l'utilisation thérapeutique ou la destruction et inversement. Elle est établie sur la base d'une codification afin de préserver l'anonymat des donneurs.

Pour harmoniser cette traçabilité, la codification des cellules et tissus au sein de l'Union européenne, la directive 2015/565 a introduit le code européen unique, SEC (*Single European Code*).

La transposition en droit français de cette directive s'est effectuée par trois normes juridiques :

- un décret qui fixe le principe du code européen unique et les obligations des et de l'ANSM (Décret n° 2017-544 du 13 avril 2017[27]).
- un arrêté du ministre chargé de la santé pris sur proposition du directeur général de l'ANSM, après avis du directeur général de l'Agence de la biomédecine, qui définit la structure du code européen unique et la structure du numéro unique de don mentionné ainsi que les personnes morales et physiques responsables de l'apposition de ce numéro[28].
- la Décision du Directeur Général de l'ANSM du 5 mai 2017 modifiant la Décision du 27 octobre 2010 définissant les règles de bonnes pratiques relatives à la préparation, à la conservation, au transport, à la distribution et à la cession des tissus, des cellules et des préparations de thérapie cellulaire qui fixe les modalités pratiques de mise en œuvre de la codification européenne[29].

---

<sup>36</sup> Article R1245-25 du Code de la Santé Publique

<sup>37</sup> Article R1245-26 du Code de la Santé Publique

<sup>38</sup> Article R1245-26 du Code de la Santé Publique

Le code européen est composé de 2 parties :

- La séquence d'identification du don,
- La séquence d'identification du produit.

La séquence d'identification du don constitue la première partie du code européen unique. Elle est composée du code d'établissement et d'un numéro unique de don attribué à chaque don de tissus et de cellules par les établissements ou organismes autorisés aux activités portant sur les tissus ou leurs dérivés, les préparations de thérapie cellulaire, ainsi que les MTI et MTI-pp.

La séquence d'identification du produit constitue la deuxième partie du code européen unique. Elle comporte :

- Le code produit constitué, d'une part, de l'identifiant du système de codification du produit utilisé et, d'autre part, du code produit tissulaire ou cellulaire tel que défini dans le système de codification retenu ;
- Le numéro de sous lot ;
- La date de péremption de l'utilisation des tissus et des cellules ;

Le code européen unique est attribué à tous les tissus, leurs dérivés et aux cellules ou préparations de thérapie cellulaire utilisés à des fins thérapeutiques avant leur distribution que ce soit en France ou vers un autre Etat membre. Lorsqu'ils sont transférés à des fins de fabrication de MTI, les produits doivent dans ce cas se voir attribuer uniquement la partie « séquence d'identification » du SEC par les établissements fabriquant des MTI qui les réceptionnent si elle n'a pas déjà été attribuée par l'établissement fournisseur.

#### 2.1.3.5. Bonnes pratiques de fabrication

La Commission européenne a adopté les bonnes pratiques de fabrication (BPF) spécifiques aux MTI le 22 Novembre 2017. Ces lignes directrices développent les exigences BPF devant être appliquées pour la fabrication des MTI autorisés et des MTI utilisés dans le cadre d'essais cliniques. Ce texte précise que les MTI sujets à exemption hospitalière (MTI-pp en France) doivent être fabriqués selon des normes de qualité équivalentes. Elles ont intégré une partie spécifique (partie IV) du volume 4 « Bonnes Pratiques de Fabrication » des règles régissant les médicaments dans l'Union européenne et sont « autoportantes ». Ainsi, les autres documents figurant dans le volume 4 ne sont pas applicables aux MTI, sauf mention spécifique dans ces lignes directrices.

Les MTI avaient intégré l'annexe 2 des BPF le 31 janvier 2013. Cette dernière ne leur est désormais plus applicable. Elle est en cours de révision afin de supprimer les points spécifiques aux MTI.

#### 2.1.3.6. Etat des lieux / rapport annuel

Les établissements autorisés à exercer des activités portant sur les MTI, les MTI-pp et les MTI expérimentaux doivent adresser à l'ANSM, un état des lieux annuel dans le cas d'un établissement pharmaceutique<sup>39</sup> ou un rapport d'activité lorsqu'il s'agit d'un établissement autorisé selon les dispositions L4211-9-1 et 9-2<sup>40,41</sup>.

Ces rapports et états des lieux sont destinés à fournir à l'ANSM toute information nécessaire à l'évaluation de l'ensemble des activités auxquelles l'établissement est autorisé. Leur forme et leur contenu doivent être fixés par décision du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé pour le rapport d'activité des établissements autorisés à exercer des activités portant sur les MTIpp.

## 2.2. Inspection des établissements par l'ANSM

### 2.2.1. L'ANSM et la Direction de l'inspection

Les missions centrales de l'ANSM sont les suivantes :

- favoriser un accès rapide, encadré et large à l'innovation et à l'ensemble des produits de santé pour les patients.
- garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité des produits de santé tout au long de leur cycle de vie ; depuis les essais initiaux jusqu'à l'utilisation « en vie réelle » de ces produits et leur surveillance.
- informer les patients et les professionnels de santé sur l'utilisation des produits de santé, y compris sur les risques correspondants.
- assurer la transparence sur les travaux des instances, les décisions et leurs processus d'élaboration.
- promouvoir au niveau européen et international la vision française de la sécurité sanitaire et de l'innovation en participant activement aux travaux techniques et réglementaire sur les produits de santé menés, notamment pour le médicament, par l'Agence européenne des médicaments, ou aux groupes de travail de la Commission européenne et du Conseil de l'Europe.

Dans le cadre de ces missions, l'agence s'appuie sur la Direction de l'inspection pour :

- l'inspection de l'ensemble des opérateurs mettant sur le marché des produits de santé ainsi que dans le cadre des essais cliniques (y compris hors produits de santé) et non cliniques et des vigilances ;

---

<sup>39</sup> R5124-46 du Code de la Santé Publique

<sup>40</sup> R4211-47 du Code de la Santé Publique

<sup>41</sup> R4211-62 du Code de la Santé Publique

- la gestion administrative des établissements ou personnes soumis à autorisation, agrément ou déclaration (établissements pharmaceutiques, établissements de transfusion sanguine, banques de tissus, unités de thérapie cellulaire et tissulaire, établissements fabriquant ou distribuant des matières premières à usage pharmaceutique, des dispositifs médicaux, de dispositif de diagnostic in-vitro, des produits cosmétiques, des produits de tatouage, organismes notifiés (en matière de dispositifs médicaux), personnes mettant en œuvre et manipulant des micro-organismes et toxines ;
- coordonner la lutte contre les fraudes, la contrefaçon, les trafics et activités illicites et les dysfonctionnements de l'ensemble de la chaîne allant de la fabrication à la distribution de produits de santé ;
- assurer la liaison et la communication avec les services d'inspection ou d'investigation d'Agences ou institutions, qu'elles soient sur le territoire national ou à l'étranger ;
- contribuer à l'élaboration des textes notamment de bonnes pratiques, applicables aux opérateurs et à l'harmonisation des pratiques d'inspection aux plans européen et international ;
- la représenter au niveau national, européen et international pour porter ses positions sur les dossiers relevant de la direction ;
- la production d'information relative aux activités inspectées ;
- être son porte-parole sur les sujets relatifs aux missions de la direction, en lien avec la direction de la communication.

La vocation des inspections est de s'assurer par sondage que les opérateurs assument pleinement leurs responsabilités de garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité des produits de santé mis sur le marché et ainsi que la sécurité des patients participant ou non à des essais cliniques ou la qualité des données qui en résultent.

### 2.2.2. Objectifs de l'inspection

Les établissements qui exercent des activités liées aux médicaments font l'objet d'inspections réalisées dans le but de contrôler leur conformité vis-à-vis de l'application des lois, règlements et des normes applicables aux produits et aux activités, notamment les règles de bonnes pratiques<sup>42</sup>.

L'inspection permet d'établir un degré de confiance dans la qualité des pratiques des opérateurs et la qualité et la sécurité des produits et s'inscrit dans une démarche d'amélioration continue des activités

---

<sup>42</sup> Article R5313-4 du Code de la Santé Publique

des opérateurs. A cette fin, elle contribue à l'établissement des cadres réglementaires opposables, elle gère les établissements (autorisation, agrément, déclaration...) et s'assure que ces derniers respectent les cadres réglementaires opposables.

Les inspections sur site sont réalisées par des inspecteurs désignés par l'agence<sup>43</sup>. Elles visent à apprécier la conformité aux référentiels opposables et la capacité des opérateurs à fabriquer et distribuer des produits de qualité. Elles permettent également de mener des investigations techniques à la suite d'un défaut qualité, d'un incident ou d'un événement significatif et de recueillir des faits nécessaires à la conduite d'actions administratives telles que la délivrance d'un certificat BPF, l'émission d'un avis technique ou encore les décisions de police sanitaire.

### 2.2.3. Les étapes de l'inspection

Une inspection se déroule en différentes étapes :

- La programmation,
- L'affectation des inspecteurs,
- Le lancement,
- La préparation,
- La conduite de l'inspection,
- La rédaction du rapport de l'inspection,
- La proposition de suites administratives, pénales ou disciplinaires le cas échéant.

#### 2.2.3.1. La programmation

Le programme d'inspection est établi chaque année. Il est basé sur :

- Le risque intrinsèque aux établissements (risques liés au site, aux produits et aux procédés),
- Le risque de non-conformités basé sur l'historique des inspections de l'établissement,
- La durée de validité des certificats BPF le cas échéant basée sur les deux risques précités,
- Les signaux reçus par l'ANSM,
- Les thématiques envisagées dans le cadre de campagnes d'inspections.

Ce programme d'inspection doit laisser la possibilité de réaliser des inspections non programmées qui peuvent être décidées sur saisine ou destinées à répondre à des besoins émergents en cours d'année

---

<sup>43</sup> Article L5313-1 du Code de la Santé Publique

(demande d'autorisation d'ouverture, demande d'autorisation produit, demande d'un opérateur pour l'obtention d'un certificat BPF, signalement, accident).

#### 2.2.3.2. L'affectation des inspecteurs

Suite à l'établissement de la programmation annuelle, les inspecteurs se voient affectés sur les différentes missions d'inspection. Ces affectations se font par portefeuille selon le type de l'activité inspectée et en fonction des inspecteurs associés aux inspections précédentes. Plusieurs inspecteurs peuvent être affectés à la même mission en fonction de la charge de travail qu'elle entraîne (volume d'activité de l'établissement, taille, complexité des procédés de fabrication, recherche d'infractions...), de la nécessité de combiner des expertises dans différents domaines et de former des nouveaux agents. L'inspection est alors conduite par un inspecteur désigné comme « leader » et des « accompagnants ».

#### 2.2.3.3. Le lancement d'une mission

Dès lors que le programme annuel des inspections et les affectations ont été établis, les inspecteurs doivent assurer la planification sur l'année des inspections dont ils sont en charge.

Le lancement doit se faire très en amont de la date d'inspection pour permettre aux inspecteurs d'appréhender les enjeux de la mission, d'identifier les sujets à risques, contacter les inspecteurs des autres autorités administratives, organiser les besoins logistiques (transports, hôtel), planifier la mission (préparation de l'inspection, réalisation de l'inspection, présentation en groupe de suivi le cas échéant et rédaction du rapport) et préparer les lettres d'annonce et de mission.

La lettre d'annonce est transmise à l'opérateur environ 15 jours avant le début de l'inspection (sauf dans le cas d'une inspection inopinée), afin de l'informer de la date, de l'objet de l'inspection et de l'identité de l'inspecteur ou des membres de l'équipe d'inspection.

L'inspection ne peut être réalisée sans que l'inspecteur ait été missionné par le directeur général de l'ANSM, ce qui est formalisé par une lettre de mission. La lettre de mission est un engagement juridique qui missionne un ou plusieurs agents à inspecter un établissement. Elle précise la date et les objectifs de la mission.

#### 2.2.3.4. Préparation d'une mission

La dimension et le degré de formalisation de la préparation de la mission doivent être proportionnés aux enjeux sanitaires de l'inspection. Cette préparation va permettre aux inspecteurs d'appréhender le fonctionnement de l'établissement et de connaître les processus de fabrication parfois complexes mis en œuvre sur le site. Elle a pour objectifs de préparer un planning de déroulement de l'inspection précisant les points critiques et majeurs et les risques sanitaires principaux liés à l'établissement, ainsi que les lieux à visiter et les interlocuteurs à rencontrer. Ce planning vise à consacrer le temps maximal au contrôle des activités de l'opérateur et à l'étude des documents.

#### 2.2.3.5. Conduite de l'inspection

L'inspection débute par une réunion d'ouverture se déroulant en présence du responsable de l'établissement et du personnel clé de l'activité concernée. L'inspecteur leader rappelle l'objectif et le champ de l'inspection et annonce le planning prévisionnel de l'inspection.

L'inspection prend ensuite deux formes : l'inspection en salle qui a pour but d'examiner le système documentaire au regard des référentiels opposables (anomalies, sous-traitance, inspection/audit, mise en place des actions correctives, rapport de qualification et de validation, traçabilité...) et l'inspection des installations. L'inspecteur a la possibilité de recueillir des copies des documents qui lui sont nécessaires à l'établissement de la mission et de réaliser des prélèvements d'échantillons<sup>44,45</sup>.

L'inspection prend fin avec la réunion de clôture. Après concertation avec l'équipe d'inspection le cas échéant, l'inspecteur restitue par voie orale les constats de l'inspection, en précisant que la mission d'inspection n'est pas achevée (exploitation des documents, harmonisation du classement des écarts...), dans le but de minimiser les risques de malentendus et d'offrir un gage de transparence.

#### 2.2.3.6. Rapport d'inspection

Les rapports d'inspection ont pour but de tracer tous les éléments relevés au cours de l'inspection, faciliter et orienter les préparations d'inspections ultérieures. A l'argumentation étayant chacune des observations peuvent être associées des éléments de preuve annexés au rapport. Ils sont établis sur la base des écarts et/ou remarques relevés lors de l'inspection. Ils doivent présenter :

---

<sup>44</sup> Article L1421-3 du Code de la Santé Publique

<sup>45</sup> Article L5313-2 du Code de la Santé Publique

- des éléments complets et structurés permettant de s'assurer de la conformité de l'activité, des opérations réalisées et des produits, aux référentiels applicables,
- des éléments de traçabilité pour s'assurer du suivi des inspections (notamment l'éventuelle réitération d'un écart déjà signalé lors d'une précédente inspection),
- des éléments cohérents pour que tout lecteur, en dehors du contexte général de la mission, puisse apprécier si les moyens mis en œuvre permettent d'obtenir la qualité requise.

Ils se font selon un processus contradictoire. L'inspecteur rédige un rapport préliminaire transmis à l'opérateur dans un délai de 60 jours suivant l'inspection. Le pharmacien responsable, la personne responsable ou le responsable d'activités peut faire valoir ses observations dans les 15 jours suivant la réception du rapport préliminaire. Enfin, l'agence communique le rapport final à l'inspecté dans un délai de 15 jours.

#### 2.2.4. Suites des inspections

En cas de manquement aux lois et règlements applicables par un établissement, le directeur général de l'ANSM peut prononcer une injonction, prendre des décisions de police sanitaire ou encore une sanction financière à l'encontre de cet établissement.

Des lignes directrices relatives aux suites d'inspection ont été publiées sur le site de l'ANSM en octobre 2017.

##### 2.2.4.1. Les injonctions

Lorsqu'un établissement présente des non-conformités vis-à-vis des dispositions législatives et réglementaires, il peut, à la suite d'une procédure contradictoire, faire l'objet d'une injonction. Cette dernière impose à l'opérateur de mettre en place des mesures correctives dans un délai défini<sup>46</sup>.

Les injonctions sont publiées sur le site de l'ANSM jusqu'à mise en conformité de l'établissement.

##### 2.2.4.2. Les décisions de police sanitaire

Le directeur général de l'ANSM peut prendre des décisions de police sanitaire lorsqu'il existe un risque pour la santé publique. Il peut décider de soumettre à des conditions particulières, restreindre ou suspendre une activité lorsqu'un produit présente ou est susceptible de présenter un danger pour la

---

<sup>46</sup> Article L5312-4-3 du Code de la Santé Publique

santé humaine, voire d'interdire cette activité si le danger est grave<sup>47</sup>. Il peut également prendre ces types de décisions lorsqu'un produit est mis sur le marché ou utilisé sans respecter les dispositions législatives ou réglementaires qui lui sont applicables.

C'est un acte juridique fort qui résulte d'une évaluation scientifique et réglementaire ayant pour but de déterminer un niveau de sanction proportionnel au risque sanitaire encouru. Il peut s'agir par exemple de suspension de fabrication, suspension de mise sur le marché ou de restriction d'utilisation.

Ces décisions sont prises à la suite d'une procédure contradictoire sauf en cas d'urgence pour la santé publique. Elles sont, comme les injonctions, publiées sur le site internet de l'ANSM.

#### 2.2.4.3. Les sanctions financières

Des procédures de sanctions financières peuvent être engagées par l'ANSM à l'encontre d'un établissement lorsque des manquements aux dispositions du CSP ont été constatés<sup>48,49</sup>. Le montant de la somme est fonction du chiffre d'affaire et de la gravité des manquements constatés[30] ordonnance n° 2013/1183 du 19/12/2013]. Il est fixé lors d'une procédure contradictoire au cours de laquelle sont également déterminés les mesures correctives à mettre en place et le délai maximal accordé à l'opérateur pour régulariser la situation. En cas de dépassement de ce délai, l'opérateur peut être soumis à des astreintes journalières supplémentaires<sup>50</sup>.

Les sanctions financières sont publiées sur le site internet de l'agence.

## 2.3. Les principes de gestion du risque

### 2.3.1. Définitions

La gestion du risque consiste à identifier, évaluer, prioriser et diminuer les risques relatifs aux activités d'une organisation en réduisant la sévérité de leur impact ou la probabilité qu'ils apparaissent.

Ses principes sont utilisés dans de nombreux domaines tels que la finance, les assurances et l'industrie, notamment pharmaceutique. Elle permet aux organisations et entreprises de se prémunir contre les conséquences des risques en termes notamment de sécurité, réputation professionnelle et performance économique.

---

<sup>47</sup> Article L5312-1 du Code de la Santé Publique

<sup>48</sup> Article L5312-4-1 du Code de la Santé Publique

<sup>49</sup> Article R5312-2 du Code de la Santé Publique

<sup>50</sup> Article L5312-4-1 du Code de la Santé Publique

La gestion de risque appliquée aux produits de santé a pour objectif majeur de maîtriser les risques pouvant avoir un impact sur leur qualité, sécurité et efficacité afin d'assurer une haute protection de la santé des patients et de garantir le rapport bénéfice risque lié à leur utilisation. Une gestion performante du risque vise à permettre aux opérateurs et aux autorités compétentes de prendre des décisions plus efficaces afin de garantir la qualité des produits mais également d'améliorer l'usage de leurs ressources.

Le risque est couramment défini comme la combinaison de la probabilité d'apparition d'un dommage et de sa gravité. Dans le domaine des produits de santé, un dommage correspond aux conséquences défavorables pour la santé liées à un défaut de qualité ou de non disponibilité d'un médicament.

Les dangers ou facteurs de risque sont définis comme la source potentielle d'un dommage. Il peut s'agir par exemple d'un procédé complexe de fabrication d'un médicament. Le danger afférent à ce procédé complexe peut avoir comme conséquences néfastes, ou dommages, la fabrication d'un médicament de qualité ou de sécurité insuffisante.

### 2.3.2. La ligne directrice ICH Q9 : Processus de gestion du risque qualité

La ligne directrice ICH Q9 adoptée en novembre 2005 a intégré en février 2008 la partie III des BPF, qui recueille un ensemble de documents à caractère informatif destinés à clarifier les attentes des autorités sanitaires en matière de fabrication de médicaments. Elle s'applique aux diverses activités pharmaceutiques et s'adresse donc principalement aux opérateurs du médicament et aux autorités compétentes. Elle formalise les principes de base de gestion du risque qualité (Figure 11) et fournit des outils facilitant l'évaluation et la maîtrise du risque.

Elle définit la gestion du risque comme « un processus systématique d'évaluation, de maîtrise, de communication et d'examen des risques qualité du médicament tout au long du cycle de vie du produit ». Le schéma suivant donne une vision synthétique du modèle de gestion du risque qualité qu'elle décrit.



données historiques, des analyses théoriques ou encore des avis d'experts. Cette étape doit permettre de répondre à la question « Qu'est-ce qui peut mal tourner ? ».

#### 2.3.2.1.2. *Analyse du risque*

L'analyse du risque doit répondre à la question « Quelle est la probabilité que ça tourne mal ? ». C'est l'étape d'estimation du risque associé aux dangers identifiés. Elle est définie comme un processus qualitatif ou quantitatif qui permet de lier la probabilité de survenue et la gravité du dommage. Il est également possible avec certains outils de gestion du risque de prendre en compte la détectabilité dans l'estimation du risque.

#### 2.3.2.1.3. *Evaluation du risque*

L'évaluation du risque consiste à comparer les risques identifiés et analysés à des critères de risque donnés. Elle peut s'appuyer sur la question « Quelles sont les conséquences ? ». La fiabilité des données est importante pour évaluer le risque de manière efficace. Elle détermine la qualité des résultats de l'évaluation. La définition d'hypothèses et de sources raisonnables d'incertitude permet d'améliorer la confiance en ses résultats et de déterminer ses limites. L'incertitude repose sur les connaissances non exhaustives d'un procédé et sur ses variations prévisibles ou non. Les sources d'incertitudes habituelles correspondent aux lacunes dans la connaissance en sciences pharmaceutiques et dans la connaissance des processus, aux sources de dommages et à la probabilité de détection des problèmes. L'évaluation du risque peut aboutir à une estimation quantitative ou qualitative du risque. Dans le premier cas, une cotation est attribuée au risque. Dans le second cas, le risque est estimé à l'aide d'objectifs qualificatifs comme « haut », « moyen » et « faible ». Une notation du risque également peut être employée pour définir les adjectifs de classement des risques.

#### 2.3.2.2. *Maîtrise du risque*

La maîtrise du risque se réalise par la prise de décisions ayant pour but de diminuer ou accepter un risque. Elle a pour objectif de diminuer les risques dépassant un seuil non acceptable. Ce dernier dépend de nombreux paramètres et doit être déterminé au cas par cas.

Cette étape repose sur les questions suivantes :

- Le risque dépasse-t-il un niveau acceptable ?
- Que peut-on faire pour diminuer ou éliminer le risque ?

- Quel est le juste équilibre entre les avantages, les risques et les ressources ?
- La maîtrise des risques fait elle apparaître de nouveaux risques ?

Elle peut prendre deux formes selon le niveau du risque :

- Le risque est estimé inacceptable : il est alors nécessaire de mettre en place des mesures afin de le ramener à un niveau acceptable. Celles-ci peuvent agir sur le risque en diminuant la probabilité d'apparition ou la gravité des dommages ou en améliorant leur détectabilité. L'effort pour maîtriser le risque doit être proportionnel au niveau du risque.
- Le risque est jugé acceptable : le risque peut être accepté lorsque les efforts sont disproportionnés par rapport au niveau du risque. Il ne nécessite alors pas la mise en place de mesures.

#### 2.3.2.3. Communication relative au risque

Elle correspond au partage de l'information concernant le risque et la gestion du risque entre les personnes impliquées dans la prise de décision. Elle peut se faire à n'importe quelle étape du processus et porter sur l'existence, la nature, la probabilité, la sévérité, la détectabilité ou encore l'acceptabilité des risques qualité. Elle est surtout utile à la consolidation de la prise de décision.

#### 2.3.2.4. Revue du risque

Le processus de gestion du risque doit comporter un système de revue et de suivi des événements afin d'évaluer l'efficacité des mesures mises en place. Les résultats des processus de gestion du risque doivent en effet être revus en prenant en compte les nouvelles connaissances et l'expérience ainsi que les événements pouvant impacter la prise de décision initiale de gestion du risque.

### 2.3.3. Priorisation des inspections par l'ANSM selon les principes de gestion du risque

Les principes de gestion du risque sont appliqués par les autorités compétentes de santé notamment dans le cadre des inspections et évaluations. Voici quelques exemples de cas dans lesquels ils peuvent être mis en œuvre :

- Planification des inspections, détermination de leur contenu et allocation des ressources nécessaires pour réaliser le programme d'inspection annuel ;
- Evaluation de l'importance des défauts qualité ;

- Evaluation des impacts pouvant faire suite à la mise en œuvre de changements ou à des modifications d'autorisation demandées par les opérateurs.

En ce qui concerne la définition de la planification et du contenu des inspections, elle prend en compte de nombreux facteurs tels que :

- Le statut de conformité globale de l'établissement ;
- La complexité du site, du procédé de fabrication et du produit ;
- Le nombre et l'importance des événements inattendus (défauts qualité, rappel de lot) ;
- Les changements substantiels intervenus en matière de locaux, d'équipements, de procédés, de personnel clés ;
- L'expérience en matière de fabrication d'un médicament (par exemple, fréquence, volume, nombre de lots) ;

Afin de programmer et de prioriser les inspections par l'autorité compétente, il est nécessaire d'évaluer le risque de production (et de distribution) d'un produit de qualité, sécurité ou efficacité insuffisantes par les établissements exerçant ces activités.

Dans le but de hiérarchiser les risques liés aux activités des différents opérateurs, la méthode de « *Risk ranking and filtering* » - Classement et filtration des risques peut être appliquée. Elle est décrite dans l'annexe 1 du document ICH Q9 relatif à la gestion du risque. Elle permet de classer et comparer les risques entre eux et est particulièrement utilisée lorsque l'ensemble des risques et leurs conséquences sont difficilement évaluables avec un seul outil de gestion du risque. Les autorités compétentes peuvent ainsi établir un programme d'inspection et déterminer les ressources nécessaires afin de mener à bien ce programme. L'EMA et le *Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme* (PIC/S) ont notamment publié un modèle de priorisation des inspections développé à partir de cette méthode[31].[32] (Annexe 1).

La méthode se décline en 4 étapes :

1) Décomposition du risque et identification des facteurs de risques :

Cette phase consiste à décomposer le risque global en différentes composantes permettant d'identifier et de hiérarchiser les facteurs de risques.

2) Estimation des risques :

L'estimation des niveaux des composantes du risque à l'aide des facteurs de risque identifiés définissent le niveau de risque global de l'établissement.

### 3) Classification du risque :

Les établissements fabricants sont ensuite classés en fonction de leur risque global et une fréquence d'inspection dépendante du niveau de ce risque global leur est attribuée.

### 4) Revue du risque :

Un système de revue et de suivi des événements doit ensuite être mis en œuvre. Il doit permettre d'une part de réaliser une réévaluation continue du risque global lié à un établissement et d'autre part d'apprécier l'efficacité et de faire évoluer si nécessaire les mesures d'atténuation du risque mises en place.

## 3. Méthodologie

### 3.1. Rappel des objectifs

La direction de l'inspection met en place un processus de gestion du risque qualité des produits fabriqués et distribués par les établissements fabricants de MTI. Cette démarche est structurée selon les recommandations de l'ICH Q9.

Ce travail a pour objectifs de rationaliser la méthodologie appliquée à la priorisation des inspections des activités MTI actuellement mise en œuvre à l'ANSM, de développer des outils de gestion du risque associé à ces activités et des moyens de communication du risque à destination des inspecteurs et des opérateurs.

Un outil d'évaluation du risque des établissements fabricants de MTI, appelé fiche QRM, a été élaboré et des outils de communication du risque ont été développés.

### 3.2. Conception de la fiche d'évaluation du risque

Sa conception est basée sur la fiche développée par l'EMA et le PIC/S mais a intégré quelques différences et améliorations dans le but d'assurer une évaluation des risques des établissements fabricants de MTI appropriée et précise. Ainsi, la décomposition du risque global d'un établissement, les critères de risque utilisés pour évaluer le risque intrinsèque, et la méthode d'estimation des risques ont été modifiés. De plus, contrairement à l'outil de l'EMA qui propose des critères de risques à prendre en compte pour évaluer le risque, une liste précise de facteurs de risques a été dressée et intégrée dans la fiche QRM.

#### 3.2.1. Décomposition du risque

Le risque global est décomposé en risque intrinsèque et en risque de non-conformité, selon les préconisations de l'EMA. En revanche, la décomposition du risque intrinsèque diffère de celle des recommandations de ces dernières. Le risque intrinsèque est divisé dans l'outil de l'EMA et du PIC /S en une catégorie « complexité du site, des procédés et produits » et une catégorie « criticité » liée à l'importance de la disponibilité des produits fabriqués par le site d'un point de vue approvisionnement. Cette dernière n'est pas applicable aux MTI, la disponibilité de ces derniers ne faisant pas l'objet à ce jour d'enjeux de couverture du territoire national. Ainsi, le risque intrinsèque spécifique à la

fabrication de MTI se décompose en risques « site » et « procédé et produit ». La Figure 12 présente la décomposition du risque global.

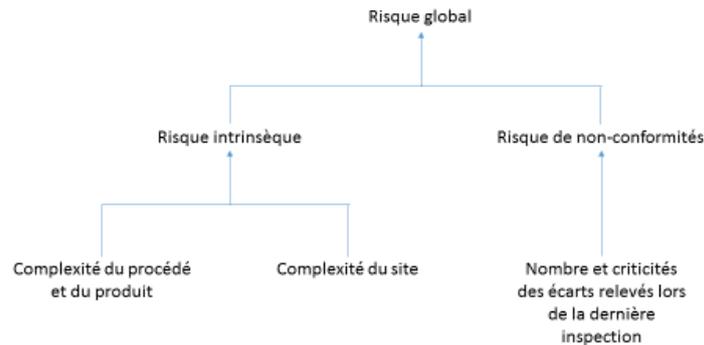


Figure 12: Composantes du risque lié à la fabrication des MTI

### 3.2.2. Identification des facteurs de risque

#### 3.2.2.1. Facteurs de risque intrinsèque

L'étude des sept référentiels suivants a permis la détermination de critères de risque intrinsèque associés aux établissements fabricants de MTI (complexité du produit et procédé):

- Les recommandations publiées par l'EMA et le PIC/S pour la planification des inspections des établissements fabricants[31] [32] ;
- Les BPF MTI[33] ;
- Les lignes directrices (LD) développées par l'EMA :
  - o Les LD relative aux aspects qualité, non clinique et clinique des médicaments contenant des cellules[34] ;
  - o La LD relative aux aspects qualité, non clinique et clinique des produits contenant des cellules génétiquement modifiées des produits de thérapie génique[35] ;
  - o La LD relative aux aspects qualité, non clinique et clinique des produits contenant des cellules génétiquement modifiées[36] ;
  - o La LD utilisée pour déterminer l'étendue des données qualité, non-cliniques et cliniques à fournir dans une demande d'AMM d'un MTI[37] ;
  - o La LD relative au suivi de la sécurité et de l'efficacité et sur la gestion du risque des MTI. Cette dernière décrit les risques liés à l'utilisation des MTI, qui doivent être gérés au travers d'un plan de gestion du risque mis en œuvre dans le cadre d'une demande de mise sur le marché[38].

Une liste regroupant les critères de risque relevés dans ces documents a été réalisée et de cette liste, ont été identifiés les critères de risque les plus pertinents pour être exploités par l'étude. Les facteurs de risque associés à ces critères ont ensuite été déterminés en s'appuyant sur la littérature scientifique.

#### 3.2.2.2. Recueil des données relatives aux facteurs de risque intrinsèque

Une étude des caractéristiques des établissements fabriquant des MTI et des MTI-pp et des procédés de fabrication des MTI en France selon les critères de risque intrinsèque définis précédemment a été lancée. L'outil de recueil des données mobilisé est le rapport d'activité annuel des établissements. En effet, les établissements autorisés selon les dispositions des articles L.4211-9-1 et L.4211-9-2 du code de la santé publique doivent transmettre à l'ANSM un rapport d'activité annuel, conformément aux articles R.4211-47 et R.4211-62 de ce même code, dont le format reste à définir.

Une phase pilote pour le format de ce rapport a été initiée dans le cadre de ce travail. Le format testé a été élaboré en prenant en compte les aspects réglementaires (données devant être transmises réglementairement à l'ANSM) et les critères définis à la suite de l'étude d'identification des facteurs de risque.

L'étude des procédés et caractéristiques des établissements fabricants de MTI dont les données seront collectées via ce format test permettra de vérifier l'adéquation des facteurs de risque sélectionnés et dans le cas des données quantitatives, de définir des valeurs limites hautes ou basses.

#### 3.2.2.3. Facteurs de risque de non-conformité

Les critères de risque permettant d'évaluer le risque de non-conformité sont identiques à ceux de la fiche QRM développée par l'EMA et le PIC/S et reposent sur le nombre d'écarts critiques et majeurs et la réitération des écarts majeurs ou autres. Il s'agit donc de facteurs quantitatifs. Leurs limites hautes et basses ont été définies à l'aide des chiffres issus de la synthèse des rapports des inspections des établissements fabricants des MTI.

### 3.2.3. Définition de la méthode d'estimation et de classification du risque

#### 3.2.3.1. Niveaux de risque intrinsèque

Une cotation est attribuée à chaque facteur de risque. La somme des cotations des facteurs de risque liés à la complexité du site permet ensuite d'attribuer une cotation au risque « site ». De même, la somme des cotations des facteurs de risque liés à la complexité du procédé et du produit permettra d'assigner une cotation au risque « procédé et produit ».

3 intervalles de cotation seront ensuite déterminés pour chacun des risques « site » et « procédé et produit » sur la base des résultats de l'étude des procédés et caractéristiques des établissements fabricants de MTI.

Une matrice combinant les deux catégories de risques avec leurs 3 intervalles de score permet ensuite de générer une estimation du risque intrinsèque selon 3 niveaux (faible, moyen, élevé).

#### 3.2.3.2. Niveaux de risque de non-conformité

Trois niveaux de risque de non-conformités (faible, moyen, élevé) sont définis en fonction des « nombre d'écarts critiques », « nombre d'écarts majeurs » et « nombre d'écarts réitérés ». Les limites définissant ces niveaux de risque ont été déterminées à l'aide des données issues de la synthèse des constats d'inspection.

#### 3.2.3.3. Niveaux de risque global

Une matrice combinant les 3 niveaux du risque intrinsèque et les 3 niveaux du risque de non-conformités permet ensuite de déterminer le niveau (faible, moyen ou élevé) du risque global.

### 3.2.4. Elaboration de la fiche d'évaluation du risque

Le traitement des données du risque global vise à classer les établissements selon 3 niveaux de risque et de définir une date de réinspection adaptée. Cette démarche, intégrée au sein d'une fiche QRM, permet d'élaborer un système de priorisation des inspections. Les mesures de diminution et d'acceptation du risque, liées à l'élaboration du programme d'inspection et aux suites des inspections ne seront pas abordées dans le cadre de ce travail.

La fiche QRM a été constituée à partir des facteurs de risque et de la méthode d'estimation des risques intrinsèque et de non-conformité puis du risque global définis précédemment afin de classer les établissements en fonction de leur risque et leur assigner une fréquence d'inspection.

### 3.3. Développement d'outils de communication du risque

Des outils de communication du risque ont été développés afin d'être diffusés aux inspecteurs du pôle pour les sensibiliser et aux opérateurs, pour qu'ils mettent en place des mesures préventives réduisant leur occurrence. Cette communication constitue également une mesure de réduction du risque.

#### 3.3.1.1. Recueil et analyse des données issues des inspections

Une synthèse des résultats des inspections des établissements fabricants de MTI a été réalisée pour ce travail. Pour réaliser cette synthèse, les constats d'inspection ont été classés par chapitres BPF puis par sous-chapitres BPF ou par thématique regroupant des écarts similaires lorsqu'il n'existait pas de sous-chapitres BPF spécifique.

Une analyse des risques identifiés par le regroupement d'écarts dans le thésaurus du rapport d'inspection a également été conduite. Ce type d'étude n'avait encore jamais été réalisée au sein de l'ANSM.

#### 3.3.1.2. Elaboration de rappels réglementaires

Les rappels réglementaires sont basés sur les écarts identifiés à partir de la synthèse pour lesquels la fréquence est importante et/ou le niveau de gravité est élevé (écarts classés majeurs ou critiques). Compte-tenu de l'évolution de la réglementation conjointe à ce travail, les constats ont été rapprochés des références du nouveau guide BPF MTI en cours de transposition.

## 4. Résultats

### 4.1. Elaboration de la fiche d'évaluation du risque

#### 4.1.1. Facteurs de risque

##### 4.1.1.1. Facteurs de risque intrinsèque

L'étude des sept référentiels a permis d'identifier un total de 32 critères de risque. La liste regroupant l'ensemble des critères de risque relevés dans les documents est présentée dans le tableau ci-dessous (Tableau 2).

Le choix des critères pertinents et exploitables pour l'étude a été réalisé en prenant en compte les éléments suivants :

- clairement définis et facilement accessibles pour les opérateurs ;
- applicables aux MTI ;
- suffisamment discriminants.

Tableau 2 : Liste des critères retenus ou éliminés pour l'évaluation du risque intrinsèque d'un établissement

Critères relevés à partir des documents	Sources	Critères retenus	Critères non retenus
<b>Complexité du site</b>			
Taille du site	[31], [32]		X
Nombre de procédés de fabrication	[31], [32]	X	
Taux d'équipements et de locaux dédiés	[31], [32]	X	
Nombre de personnels	[31], [32]	X (adapté)	
Nombre de marché/pays fournis par le site	[31], [32]		X
Nombre de clients fournis par le site	[31], [32]		X
Etablissement agissant comme <i>Contract Manufacture Organization (CMO)</i>	[31], [32]	X	
<b>Complexité du procédé</b>			
Procédés de fabrication stérile et aseptique	[31], [32]		X
Procédés biologiques	[31], [32]		X
Nombre d'étapes critiques	[31], [32]		X
Libération paramétrique	[31], [32]	X (adapté)	
Type de produit fabriqué et complexité de fabrication (exemple : forme à libération prolongée plus complexe qu'un comprimé à libération immédiate)	[31], [32]	X (adapté)	
Nombre d'opérations unitaires dans un procédé de fabrication non stérile	[31], [32]	X (adapté)	
Activités de reconditionnement	[31], [32]		X
Etendue de la sous-traitance	[31], [32]	X	
Complexité du circuit d'importation	[31], [32]	X (adapté)	
<b>Complexité du produit</b>			
Nombre de composants fournis avec le produit pour permettre l'administration au patient (exemple : boîte d'un produit injectable contenant une ampoule de produit lyophilisé, une ampoule de solvant, une aiguille de transfert et une fiche technique)	[31], [32]		X
Produits nécessitant des conditions spéciales de stockage et transport	[31], [32]	X (adapté)	
Origine des cellules ou tissus (autologue/allogénique)	[33], [34], [36], [37], [38]	X	
Capacité des cellules à proliférer et se différencier	[34], [37], [38]	X	
Capacité à initier une réponse immune	[34], [37]	X	
Niveau de manipulation des cellules (amplification/activation, manipulation génétique, cryoconservation)	[33], [34], [37], [38]	X (adapté)	
Composants non-cellulaires (composants structuraux, molécules biologiquement actives)	[33], [34], [36], [37]	X	
Voie d'administration (local, systémique)	[37]	X	
Durée d'exposition (courte, permanente)	[34], [37], [38]		X
<b>Facteurs de risques spécifiques des produits de thérapie génique</b>			
Caractéristiques biologiques du vecteur et du transgène	[33], [36], [37]	X (adapté)	
Intégration chromosomique du vecteur	[37]	X (adapté)	
Immunogénicité du vecteur	[37]	X (adapté)	
Capacité de latence/réactivation du vecteur	[33], [37]	X (adapté)	
Biodistribution du vecteur au niveau de sites non cibles	[37]	X (adapté)	
Niveau d'expression du transgène et caractéristiques de la protéine exprimée	[33], [37]	X (adapté)	
Méthode de transfert de gène dans la thérapie génique ex-vivo	[36]	X (adapté)	

#### 4.1.1.1.1. Facteurs de risque non retenus

Parmi les critères issus de l'étude de chaque document, les suivants n'ont pas été sélectionnés pour l'évaluation du risque intrinsèque :

##### Facteurs non retenus liés à la complexité du site

- La taille du site : selon l'EMA et le PICS, plus le site est grand, plus il est complexe. Ce critère est pertinent pour discriminer les petites structures des très grands sites fabricants de médicaments classiques mais il l'est beaucoup moins pour les établissements fabriquant des MTI qui sont généralement des unités de taille réduite ne présentant pas de différences significatives entre elles.
- Le nombre de marché/pays/clients fournis par le site présente peu d'intérêt pour estimer la complexité d'un site fabricant de MTI dans la mesure où le marché du MTI, bien qu'en pleine expansion, reste localisé, la plupart des produits étant au stade expérimental et utilisés à proximité de leur lieu de fabrication.

##### Facteurs non retenus liés à la complexité du procédé

- La mise en œuvre de procédés biologiques aseptiques ou stériles n'est pas un critère discriminant pour les établissements fabricants de MTI puisque les procédés que ces derniers mettent en œuvre sont tous biologiques par définition et se déroulent en conditions aseptiques.
- Le nombre d'étapes critiques donne une indication sur la complexité du procédé de fabrication et sur son contrôle. Néanmoins ces données sont difficiles à collecter. De plus, ce nombre n'est pas toujours fixe pour un même procédé. En effet, suivant les résultats des contrôles des étapes critiques, il est possible qu'une étape soit répétée afin d'obtenir le résultat souhaité, en accord avec le dossier du procédé autorisé. C'est le cas par exemple, lorsqu'à la fin d'une phase d'amplification, le nombre de cellules escompté n'est pas atteint. Le nombre d'étape peut varier considérablement et rend ainsi ce critère inexploitable.
- Le reconditionnement n'est pas à ce jour une activité pratiquée par les établissements fabricants de MTI.

#### Facteurs non retenus liés à la complexité du produit

- Le nombre de composants fournis avec le produit (ex : boîte contenant une ampoule de produit lyophilisé, une ampoule de solvant, une aiguille et une fiche technique *versus* boîte contenant un blister de comprimés) n'est pas un critère jugé discriminant pour les MTI. En effet, les MTI sont tous des produits complexes dont l'administration est délicate et il serait difficile de distinguer la complexité d'un MTI sur ce critère.

#### 4.1.1.1.2. Facteurs de risque sélectionnés ou adaptés

#### Facteurs retenus liés à la complexité du site

- Le nombre de procédés de fabrication mis en œuvre : un nombre élevé de procédés mis en œuvre au sein d'un établissement est un facteur d'augmentation du risque pour la qualité des produits en introduisant notamment des risques de contaminations croisées ou de confusion entre produits.
- Le taux de locaux et équipement dédiés : dans un établissement présentant peu de locaux et équipements dédiés les risques de confusion et de contamination croisée sont augmentés. Ce critère a été simplifié en critère « utilisation de locaux et équipements non dédiés ».
- Le nombre de personnels : ce critère a été affiné afin de focaliser d'avantage sur la place accordée à la qualité au sein de l'organisation de l'établissement. Afin d'évaluer cet aspect, le nombre de personnel dédié à l'assurance qualité sera rapporté au nombre de personnels total. De plus, le nombre de personnel a été remplacé par le nombre d'ETP afin de pouvoir prendre en compte le personnel ayant une affectation partielle à l'activité, comme ce peut être le cas dans les établissements de santé.
- Les établissements agissant comme sous-traitant de fabrication (CMO) : ce type d'établissement est considéré comme étant plus complexe. Le fait de réaliser des opérations de fabrication ou de contrôle qualité pour le compte de différents donneurs d'ordre est un facteur de complexité.
- Le nombre de sous-traitants : plus le nombre d'acteurs est important, plus la complexité augmente puisqu'il est indispensable d'auditer ces établissements afin de s'assurer de la

capacité de ces derniers à réaliser l'activité sous-traitée en conformité avec le dossier d'AMM ou d'autorisation d'essai clinique et les BPF MTI.

- La complexité du circuit d'importation, de libération de lot et de distribution des produits : l'importation et l'exportation nécessitent de nombreuses mesures de contrôle pour assurer la qualité et la traçabilité des produits traversant les frontières et de répondre à des contraintes réglementaires parfois complexes. Dans le cas des activités liées aux MTI, des mesures de contrôle ne s'imposent pas seulement à l'importation et l'exportation des médicaments mais également à celles des tissus et cellules employées comme matières de départ.

#### Facteurs retenus liés à la complexité du procédé

- Par simplification, les critères « Type de produit fabriqué et complexité de fabrication », « Nombre d'opérations unitaires dans un procédé de fabrication non stérile » et « Niveau de manipulation des cellules » ont été regroupés afin de constituer le critère « Nombre de manipulations substantielles ». Ce dernier apparaît comme un bon indicateur de la complexité du procédé et de l'ampleur du risque associé au produit. Une manipulation est dite substantielle lorsqu'elle entraîne une modification des caractéristiques biologiques, des fonctions physiologiques ou des propriétés structurales des cellules/tissus composants le MTI. La réglementation ne décrit pas les modifications substantielles. Elle donne uniquement une liste non exhaustive de modifications considérées comme non-substantielles[1] règlement CE 1394/2007]. Ainsi, le découpage, le broyage, le façonnage, la centrifugation, le trempage dans des solutions antibiotiques ou antimicrobiennes, la stérilisation, l'irradiation, la séparation, la concentration ou la purification de cellules, la filtration, la lyophilisation, la congélation, la cryoconservation et la vitrification ne doivent pas être considérées comme des modifications substantielles. En revanche, des modifications telles que l'amplification cellulaire, la modification génétique des cellules ou encore la différenciation/activation des cellules avec des facteurs de croissance, sont susceptibles de modifier les propriétés des cellules/tissu. La culture des cellules peut entraîner l'apparition de mutations délétères et des dysfonctionnements au sein des systèmes de réparation de l'ADN conduisant à la formation de tumeurs[39], [40]. Les modifications génétiques peuvent entraîner l'apparition de cancer ou tumeurs par intégration du vecteur activant un oncogène[41], [42]. Ainsi, plus le nombre de modifications substantielles est grand, plus les risques associés sont nombreux et plus le risque lié à leur utilisation clinique est important.

- Produits nécessitant des conditions spéciales de stockage et transport : la majorité des MTI existants à ce jour nécessitent des conditions particulières de stockage et transport. Les produits contenant des cellules et les produits de thérapie génique in vivo sont conservés respectivement à -196°C et à -80°C. L'ensemble des MTI requièrent des conditions de transport sous température dirigée. Ce critère n'est donc pas discriminant. En revanche, certains MTI sont libérés et distribués dès la fin du procédé de fabrication afin d'être administrés immédiatement au patient sans passer par une étape de conservation. Or cette dernière, en plus d'ajouter des contraintes liées à la maîtrise de la température, introduit des risques relatifs à la qualité des produits : en effet, à l'heure actuelle les méthodes de conservation des MTI impliquent un processus de congélation/décongélation qui peut être à l'origine d'une dégradation des produits impactant l'efficacité (dégradation de la substance active) et la sécurité (formation d'impuretés) du produit. A ce titre, les produits n'étant pas congelés avant administration présentent moins de risque. Le critère a donc été adapté en « Congélation avant distribution ».
  
- La libération paramétrique : elle est définie selon l'Organisation européenne pour la qualité comme étant un « système de libération propre à assurer que le produit est de la qualité requise, sur la base des informations recueillies en cours de fabrication et de la conformité aux exigences spécifiques des BPF en matière de libération paramétrique »<sup>51</sup>. Elle peut ainsi être utilisée comme alternative aux contrôles de routine des produits finis. Ce concept est actuellement décrit dans les BPF pour les produits stériles et n'apparaît pas dans les BPF des MTI. Néanmoins, ces dernières évoquent l'impossibilité pour certains produits de réaliser les tests libératoires sur la substance active ou le produit fini ou d'attendre les résultats avant leur libération. Elle peut être due à des raisons techniques (produit combiné), à une quantité de produit limitée à la dose clinique nécessaire ou encore à des restrictions en termes de temps secondaires à une durée de vie du produit faible ou à un besoin médical urgent et nécessite la mise en œuvre d'une stratégie de contrôle appropriée afin de pallier cette insuffisance. Les BPF autorisent ainsi la possibilité de libérer les lots avant l'obtention des résultats des tests de contrôle qualité. Le critère lié à la libération paramétrique a donc été remplacé par le critère « Libération dérogatoire ».

---

<sup>51</sup> Annexe 17 des Bonnes pratiques de fabrication

### Facteurs retenus liés à la complexité du produit

- La capacité à initier une réponse immune : les MTI peuvent entraîner une réponse immune en tant que cible ou effecteur. Dans le premier cas, il s'agit d'une réaction du système immunitaire du patient dirigée contre le médicament. Ce type de réaction peut se produire lors de l'administration d'un produit d'origine allogénique ou encore d'un vecteur conduisant à un rejet du produit et à l'inefficacité du traitement[43]. Le second cas fait quant à lui référence aux médicaments contenant des cellules de l'immunité dont l'effet recherché est d'exercer une réponse immunitaire. Le risque associé à ce type de produit est celui de déclencher une réponse immunitaire trop importante pouvant être responsable, par exemple, de GVHD[44] ou de syndrome sévère de relargage des cytokines. Ce dernier a notamment été recensé dans les essais cliniques portant sur l'utilisation des CAR-T cells[45]. Le critère « Capacité à initier une réponse immunitaire » a donc été décomposé en 2 critères : « Origine des cellules ou tissus (autologue/allogénique) » et « Cellules immunitaires ». Le risque lié à l'utilisation d'un vecteur immunogène est prise en compte dans le critère « Thérapie génique in-vivo » décrit ci-dessous.
- Le mode d'administration : les MTI peuvent être administrés localement, c'est le cas par exemple pour les MTI autorisés Holoclar®, Spherox® ou par voie systémique comme pour Imlygic®, Strimvelis® et Zalmoxis®. Cette dernière entraîne une distribution dans l'ensemble de l'organisme. Elle présente donc un risque plus élevé en cas de défaut qualité du produit et peut être à l'origine de formation de tumeurs ou de tissu indésirable et d'intégration de vecteurs au sein d'organes non cibles.
- L'origine des cellules ou tissus (autologue/allogénique) : comme vu précédemment, les cellules/tissus allogéniques peuvent initier une réponse immunitaire pouvant générer un rejet du greffon et une perte d'efficacité du traitement. De plus, leur utilisation entraîne un risque de transmission de maladies du donneur au receveur.
- La capacité des cellules à se multiplier et se différencier : cette capacité est caractéristique des cellules souches. Si elle est à l'origine de thérapies efficaces et à faible risque telles que la greffe de cellules souches hématopoïétiques, cette capacité peut également entraîner la formation de tumeurs ou de tissu indésirable. L'utilisation de cellules souches ou de progéniteurs est donc plus à risque que l'utilisation de cellules différenciées.

- Les composants non cellulaires : La présence d'un composant structural ou d'une molécule biologiquement active ajoute un degré de complexité supplémentaire. Les composants structuraux sont susceptibles de se dégrader dans l'organisme et ainsi de libérer des impuretés plus ou moins toxiques. De plus, certains tests de libération peuvent ne pas être réalisables sur le produit fini combiné pour des raisons techniques. Les substances bioactives sont également susceptibles d'avoir un impact aussi bien au niveau physiologique qu'au niveau du produit une fois administré et de produire des effets inattendus liés directement à la substance ou à ses produits de dégradation.
  
- Les critères « Caractéristiques biologiques du vecteur et du transgène », « Intégration chromosomique du vecteur », « Immunogénicité du vecteur », « Capacité de latence/réactivation du vecteur », « Biodistribution du vecteur au niveau de sites non cibles » et « Niveau d'expression du transgène et caractéristiques de la protéine exprimée » sont déterminants dans l'évaluation des risques liés à l'utilisation des médicaments de thérapie génique. Néanmoins, ces données sont difficilement collectables et exploitables pour comparer les différents produits de thérapie génique en fonction de leur risque. Afin de prendre en compte ces facteurs de risque et pour simplifier leur évaluation, ces critères ont donc été regroupés pour former le facteur de risque « Thérapie génique in-vivo ».
  
- La majorité de ces produits sont encore à ce jour au stade expérimental. Plus le produit avance dans les phases de développement clinique et jusqu'à la phase de commercialisation, plus le nombre de patient exposé et donc l'impact sur la santé publique en cas de fabrication et de distribution d'un produit de qualité défectueuse est important. Un critère « phase du cycle de vie du produit » a donc été intégré.

#### Liste de facteurs de risque identifiés

L'étude documentaire a ainsi permis de lister 32 critères de risque permettant l'évaluation du risque intrinsèque d'un établissement. Parmi ces critères, 23 considérés comme pertinents et exploitables ont été sélectionnés pour être intégrés dans la fiche QRM. Ces derniers ont été remaniés et ajustés afin d'adresser au mieux les spécificités des MTI et 17 critères ont finalement été définis. L'analyse de la littérature scientifique a ensuite permis de dresser une liste de 17 facteurs de risque associés à ces critères. Ainsi, 7 facteurs ont été identifiés pour le risque « site » et 10 pour le risque « procédé et produit ». Le tableau suivant liste les facteurs de risques permettant d'estimer le niveau de risque intrinsèque d'un établissement (Tableau 3). Les limites hautes ou basses des facteurs quantitatifs

seront déterminées suite à l'étude des procédés et caractéristiques des établissements fabricants de MTI dont les données seront recueillies via le format de rapport d'activité testé. Au moment de la rédaction de ce manuscrit, elles ne sont pas encore disponibles.

Tableau 3 : Liste des facteurs de risque intrinsèque

Facteurs de risque sélectionnés ou adaptés
<b>Complexité du site</b>
Nombre de procédés > x
Utilisation d'équipements non dédiés
ETP qualité / ETP total < x
Etablissement agissant comme <i>Contract Manufacture Organization</i>
Nombre de sous-traitants > x
Importation de tissus et cellules
Importations de MTI
<b>Complexité du procédé</b>
Nombre de manipulations substantielles > x
Congélation avant distribution
Libération dérogatoire
<b>Complexité du produit</b>
<b>- Critères applicables à l'ensemble des MTI</b>
Phase III / AMM
Composants structuraux
Molécules biologiquement actives
Voie systémique
<b>- Critères spécifiques aux médicaments contenant des cellules</b>
Origine allogénique
Produit contenant des cellules immunitaires
Produit contenant des cellules souches/progéniteurs
<b>- Critères spécifiques aux médicaments de thérapie génique in-vivo</b>
Thérapie génique in-vivo

#### 4.1.1.2. Outil de recueil des données relatives au risque intrinsèque

Les données relatives au risque intrinsèque sont recueillies par l'intermédiaire du rapport d'activité. Le format de ce rapport a été formalisé sous forme d'un questionnaire en ligne à l'aide du logiciel Modalisa (Annexe 1). Il est actuellement en phase de test. Une note explicative a été rédigée afin d'aider les opérateurs à compléter ce format test (Annexe 2).

Ce format a pour objectif d'une part de répondre aux exigences réglementaires<sup>52 53</sup> et d'autre part de recueillir les données permettant l'évaluation du niveau de risque intrinsèque d'un établissement. Etant complété et transmis chaque année, il permettra de mettre à jour les facteurs de risque intrinsèque afin de réévaluer chaque année le niveau de risque d'un établissement.

Il est composé de 2 parties : une partie « informations relatives à l'établissement » et une partie « informations relatives à la fabrication du produit ». Il est prévu que ce format soit rendu opposable pour les opérateurs en 2019.

#### 4.1.1.2.1. *Partie « Informations relatives à l'établissement »*

Elle est elle-même découpée en 3 parties :

1. Renseignements administratifs
2. Les activités réalisées au sein de l'établissement
3. Les modifications relatives aux activités de l'établissement

La partie « renseignements administratifs » permet de collecter les informations nécessaires afin de communiquer avec l'établissement. Doivent ainsi y figurer les adresses de l'établissement et du site et les coordonnées des pharmaciens responsables, des personnes responsables ou des responsables d'activités.

La partie « activités réalisées au sein de l'établissement » permet d'assurer un suivi des activités MTI et autres (préparations tissulaires et cellulaires, activités de recherche scientifique) réalisées par l'établissement, des modifications des activités et de l'étendue des ressources allouées aux activités MTI. Les informations renseignées ici permettent notamment d'identifier la présence des facteurs de risque « site » suivant : « autres activités réalisées dans les mêmes locaux », « importation de MTI » et « ETP Qualité / ETP total ».

La partie « modifications relatives aux activités de l'établissement » permet aux établissements d'indiquer les modifications autres que celles soumises à autorisation ou qui doivent faire l'objet de déclaration et pouvant avoir une incidence sur les activités.

---

<sup>52</sup> Article R4211-47 du Code de la Santé Publique

<sup>53</sup> Article R4211-62 du Code de la Santé Publique

#### 4.1.1.2.2. *Partie « Informations relatives à la fabrication des produits »*

Cette partie est complétée par les opérateurs pour chaque produit/procédé. Toutes les informations demandées dans cette section permettent de compléter la partie risque intrinsèque de la fiche QRM.

Ces informations sont organisées en 3 parties :

1. Informations relatives au produit
2. Informations relatives au procédé de fabrication
3. Bilan d'activités

Les parties « informations relatives au produit » et « informations relatives au procédé de fabrication permettent de détecter les évolutions relatives aux facteurs de risque « produit et procédé ».

Les données fournies dans les bilans d'activités et bilan d'activités sous-traitées permettent à la Direction de l'Inspection d'avoir connaissance du volume d'activités de l'établissement et d'assurer une surveillance adéquate de la gestion des produits sur le site.

#### 4.1.1.1. Facteurs de risque de non-conformité

Les facteurs de risque de non-conformité sont identiques à ceux de la Fiche QRM développée par l'EMA :

- Nombre d'écart(s) critique(s) ;
- Nombre d'écart(s) majeur(s) ;
- Nombre d'écart(s) majeur(s) réitérés ;
- Pourcentage d'écart(s) réitéré(s).

#### 4.1.2. Méthode d'estimation du risque et de classification du risque

##### 4.1.2.1. Niveaux de risque intrinsèque

Une cotation de 1 est attribuée à chaque facteur de risque. La somme des facteurs de risque que présente un établissement permet d'assigner un score à chaque catégorie de risque « site », « procédé et produit ».

3 intervalles de score ont été définis en fonction des nombres de facteurs de risque. Si le score « site » est compris entre 0 et 7 et le score « procédé et produit » entre 0 et 10. 3 intervalles de même largeur ont été déterminés pour chacun ces 2 risques : <2, [2 ; 4] et >4 pour le score site et <4, [4 ; 8] et > 8 pour le score « procédé et produit ». Le facteur « Thérapie génique in vivo » est le résultat de

l'accumulation de 6 facteurs de risque, ce qui souligne sa criticité. Pour ce type de produits, le risque intrinsèque sera systématiquement placé un niveau maximum par une sur-cotation de 6 points.

Le niveau de risque intrinsèque est ensuite déterminé à l'aide d'une matrice symétrique combinant les intervalles de score de risque « site » et risque « procédé et du produit » (Figure 13).

		Score de complexité des procédés et produits		
		<3	[3 ; 6]	>6
Score de Complexité du site	<2	Faible	Faible	Moyen
	[2 ; 4]	Faible	Moyen	Elevé
	>4	Moyen	Elevé	Elevé

Figure 13 : Estimation du risque intrinsèque

#### 4.1.2.2. Niveau de risque de non-conformités

La synthèse des rapports d'inspection révèle qu'aucun écart critique n'a été relevé. Seuls 2 niveaux, faible et élevés, ont donc été définis pour le critère « nombre d'écarts critiques » (Figure 14) :

Nombre d'écarts critiques	< 1	Faible
Nombre d'écarts critiques	≥ 1	Elevé

Figure 14 : Estimation du risque de non-conformités selon le nombre d'écarts critiques

Le nombre d'écarts majeurs par établissement varie entre 0 et 5 avec une moyenne de 2. 75% des inspections ont donné lieu à l'observation de 2 ou 3 écarts majeurs. Seul 1 établissement n'a présenté aucun écart majeur (Figure 15).

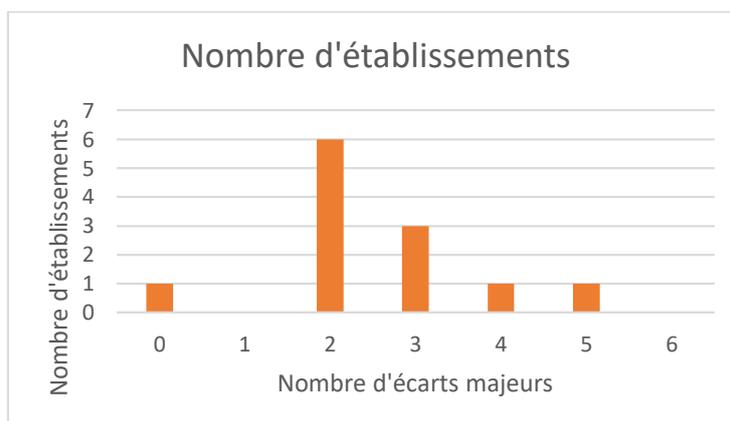


Figure 15 : Répartition du nombre d'établissements selon le nombre d'écarts majeurs relevés lors de leur dernière inspection

Afin d'être discriminant, les niveaux de risque ont été définis en considérant que la majorité (ici 75%) des établissements présentent un risque de non-conformité moyen (Figure 16) :

Nombre d'écarts majeurs	<2	Faible
Nombre d'écarts majeurs	[2 ; 3]	Moyen
Nombre d'écarts majeurs	>3	Elevé

Figure 16 : Estimation du risque de non-conformités selon le nombre d'écarts majeurs

De plus, si la récurrence des écarts est supérieure à 20% ou si un écart majeur est réitéré, le niveau de risque déterminé selon le nombre et la criticité des écarts doit être augmenté d'un niveau.

#### 4.1.2.3. Définition du risque global des établissements et classification

Le niveau de risque global de l'établissement est ensuite déterminé en combinant les niveaux de risque intrinsèque et de non-conformité à l'aide d'une matrice symétrique (Figure 17) :

		Risque intrinsèque		
		Faible	Moyen	Elevé
Risque de non-conformités	Faible	Faible	Faible	Moyen
	Moyen	Faible	Moyen	Elevé
	Elevé	Moyen	Elevé	Elevé

Figure 17 : Estimation du risque global

A chaque niveau de risque sera assignée une fréquence d'inspection.

#### 4.1.3. Fiche d'évaluation du risque (fiche QRM)

La fiche QRM a été formalisée sous forme d'un fichier Excel qui doit être complété pour chaque établissement (Annexe 3). Elle se décompose en différentes parties :

- Risque intrinsèque ;
- Risque de non-conformités ;
- Risque imprévisible ;
- Risque global ;
- Recommandations pour la prochaine inspection.

La partie « risque intrinsèque » est destinée à être complétée à partir des rapports d'activités fournis par les établissements. Elle fait figurer le risque « site » et le risque « procédé et produit » regroupant chacun les facteurs de risque identifiés lors de l'étape d'évaluation du risque intrinsèque et à l'aide de l'étude des établissements et des procédés et produit. Chaque facteur de risque présenté par l'établissement ajoute 1 point au score « complexité du site » ou « procédé et produit ». Si l'établissement fabrique plusieurs produits, c'est sur la base du produit qui présente le score le plus élevé que la partie Risque « procédé et produit » de la fiche QRM est complétée.

Le score total des deux catégories de risque (« site » et « procédé et produit ») est calculé et génère automatiquement le niveau du risque intrinsèque grâce à la matrice symétrique combinant les 3 intervalles de score de chacune des catégories.

La partie « risque de non-conformités » est complétée à la suite d'une inspection après rédaction du rapport final d'inspection. Le niveau de risque est déterminé automatiquement en fonction du nombre d'écarts et de leur criticité renseignés par l'inspecteur. La récurrence est calculée automatiquement à l'aide des nombres d'écarts totaux et nombre d'écarts majeurs ou autres réitérés. Elle ne fait pas l'objet d'une estimation. En revanche, elle entraîne automatiquement une augmentation du niveau de risque déterminé lorsqu'elle dépasse un seuil de 20% ou lorsqu'elle concerne un écart majeur. Par exemple, si un établissement présente, selon l'estimation faite à partir du nombre d'écarts et de leur criticité, un niveau de risque faible mais que 25% des écarts sont réitérés par rapport à l'inspection précédente, alors le RNC sera augmenté d'un niveau et sera donc estimé à moyen risque de non-conformités.

Une partie est dédiée à l'apparition de risques imprévisibles tels qu'une modification substantielle d'autorisation, un défaut qualité ou un cas de pharmacovigilance. Lorsque ce genre d'évènements apparaît, le risque global de l'établissement est directement considéré comme élevé.

La partie Risque global n'est pas à compléter. Le niveau de risque global est calculé automatiquement à partir des niveaux du risque intrinsèque et du risque de non-conformités.

Des espaces sont dédiés à l'approbation des niveaux estimés et l'apport d'informations complémentaires par l'inspecteur. Ce dernier peut choisir de confirmer les niveaux de risque intrinsèque, de non-conformité et global estimés via la fiche QRM ou de les modifier auquel cas il doit le justifier dans les espaces « commentaires ». Il peut également fournir dans ces espaces toute information qu'il juge utile de transmettre pour mener au mieux la prochaine inspection.

Une partie « recommandations prochaine inspection » doit être complétée par l'inspecteur pour indiquer les champs, l'étendue, les expertises qu'il recommande pour la prochaine inspection.

Cette fiche QRM sera testée à partir des résultats de l'étude des procédés et caractéristiques des établissements fabricants de MTI afin d'être exploitée en routine.

## 4.2. Outils de communication du risque

### 4.2.1. Synthèse des rapports d'inspection des établissements fabricants de MTI

#### 4.2.1.1. Synthèse des écarts

De janvier 2016 à juin 2017, 12 établissements fabriquant des MTI ont été inspectés par l'ANSM. 246 écarts ont été relevés, soit 30 écarts majeurs et 216 autres écarts. Aucun écart critique n'a été observé. Les moyennes des écarts totaux et majeurs par inspection s'élevaient respectivement à 20 et 2 (Figure 18).

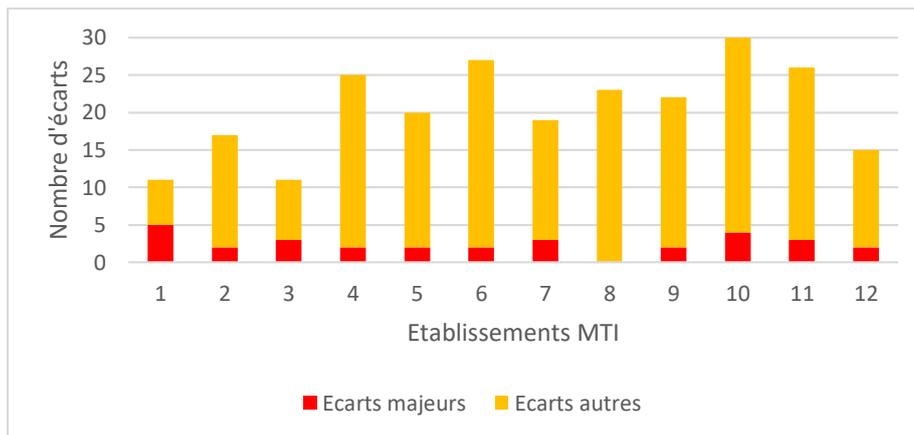


Figure 18 : Nombre d'écarts totaux et majeurs par établissement inspecté (n=246)

#### Répartition des écarts selon les chapitres des BPF

La majorité des écarts sont liés à la gestion des locaux, matériel et équipements (28%), de l'activité de production (18%), de la documentation (15%), du personnel (11%), au système qualité pharmaceutique (9%), et au contrôle qualité (8%) (Figure 19).

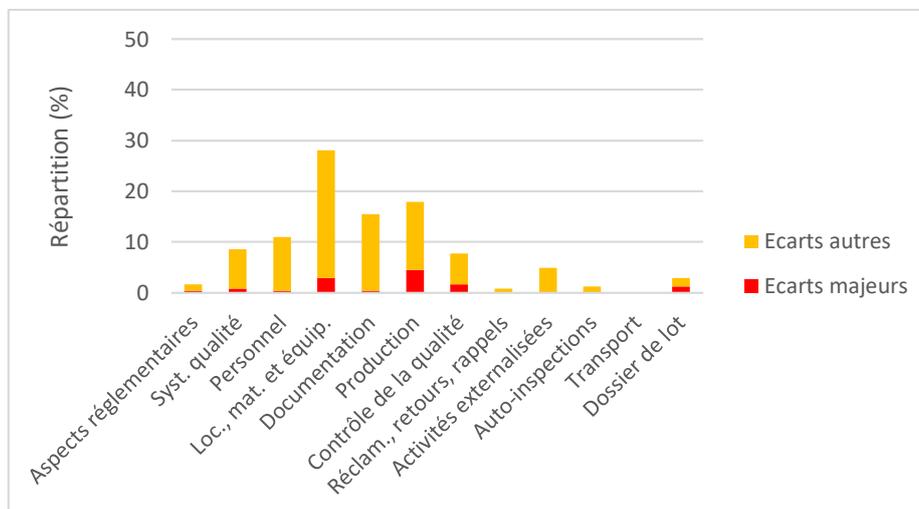


Figure 19: Répartition des écarts en fonction de leur relation aux chapitres des BPF (n=246)

Plus d'un tiers des écarts majeurs ont été relevés dans la gestion des activités de production (37%). Le reste se divise majoritairement entre les chapitres « Système qualité pharmaceutique » (14%), « locaux, matériel et équipements » (23%) et « Contrôle qualité » (13%) (Figure 20).

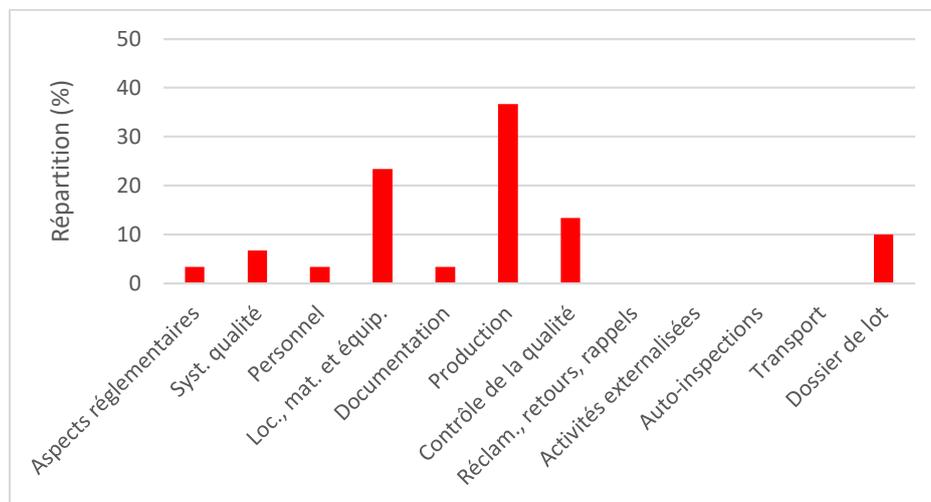


Figure 20: Répartition des écarts majeurs en fonction de leur relation aux chapitres des BPF (n=30)

#### Écarts portant sur le système qualité pharmaceutique

Les écarts relatifs au système qualité pharmaceutique ont été classés en 4 catégories :

- Gestion des anomalies,
- Gestion des CAPAs,
- Gestion des changements,
- Catégorie « Autres » pour les écarts restants.

La majorité des écarts portent sur la gestion des anomalies (la moitié environ des écarts totaux et presque 40% des écarts majeurs) (Figure 21). Il apparaît pour les établissements concernés que les délais d'enregistrement, de traitement et de clôture des anomalies sont mal définis ou non respectés. De plus, les investigations ou les recherches d'impact sur le produit suite à une anomalie sont insuffisantes.

Les écarts relevant de la gestion des CAPAs représentent 19% des écarts totaux (Figure 21). Ils font référence également à l'absence de délais définis pour la réalisation des actions et aux difficultés à respecter ces délais. De plus, il a été observé que la traçabilité des actions mises en œuvre n'est pas toujours maîtrisée.

19% des écarts totaux sont relatifs à la gestion des changements (Figure 21). Ils font état d'insuffisances dans le suivi de l'avancement des plans d'action faisant suite à la mise en place des changements et de l'évaluation de leurs impacts.

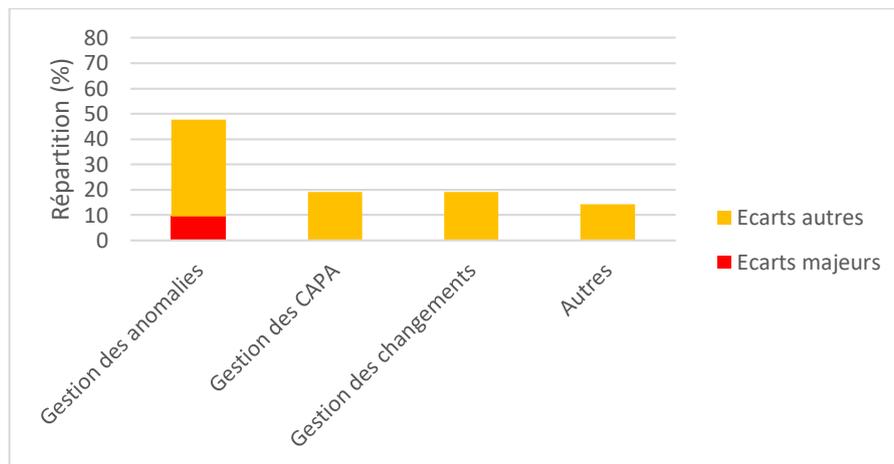


Figure 21: Répartition des écarts liés au système qualité pharmaceutique (n=21)

#### Écarts portant sur le personnel

Les écarts se rapportant au personnel sont en majorité liés aux processus de formation/habilitation (deux tiers des écarts totaux) (Figure 22). Ils mettent en évidence des défauts dans la mise en œuvre de la formation continue du personnel notamment dans la définition des périodicités pour les formations, l'évaluation des connaissances et la définition de spécifications ou de points bloquants pour la validation des habilitations.

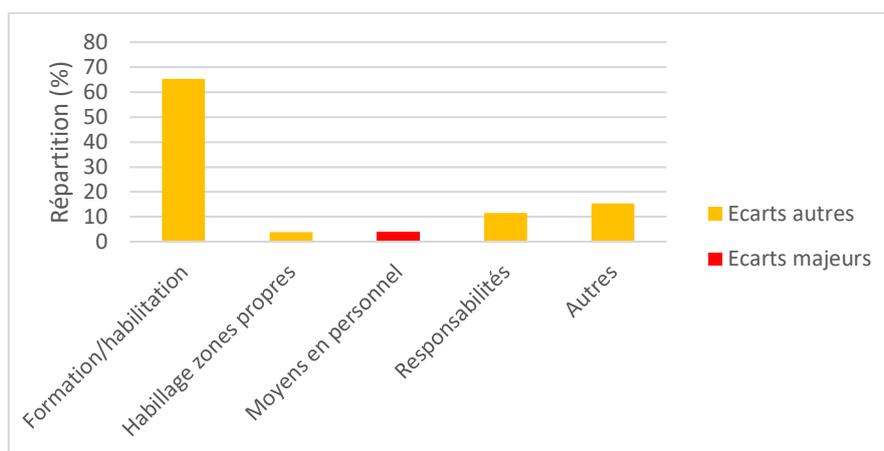


Figure 22: Répartition des écarts liés au personnel (n=27)

#### Écarts portant sur les locaux, le matériel et les équipements

Ces écarts sont principalement liés à la gestion des zones à atmosphère contrôlée (ZAC, 37%) et à la qualification des équipements (21%) (Figure 23).

Les constats relatifs aux ZAC portent sur la classification et la surveillance environnementale de ces dernières. Ils décrivent en effet des défauts dans la réalisation et l'analyse des résultats des contrôles microbiologiques et particuliers : le nombre de points de prélèvements n'est pas justifié, les seuils d'alerte et seuils d'action ne sont pas définis et les résultats des analyses sont pris en compte trop tardivement. Concernant la classification, l'ensemble des salles des ZAC d'une suite de production ne fait pas toujours l'objet d'un essai en activité. De plus, les périodicités de reclassification ne sont pas conformes à la Norme EN/ISO 14644-1. Il a également parfois été relevé des non-conformités au regard de la version de la norme ISO 14644-1 utilisée, dont la dernière version date de 2015.

Les écarts concernant le traitement d'air des ZAC mettent en évidence l'absence de démonstration de l'efficacité via des tests de vitesse de soufflage et la définition de schéma aérauliques.

Concernant la qualification, il a été constaté qu'elle n'était pas toujours réalisée pour des équipements critiques pouvant avoir un impact sur la sécurité du produit. De plus, le déroulement du processus avec les étapes de QI, QO et QP n'est parfois pas satisfaisant. En effet, une déviation rapportée au sein d'une étape n'est pas bloquante pour le passage à la suivante (exemple : passage en QP alors qu'une anomalie détectée lors de la QO n'est pas encore clôturée).

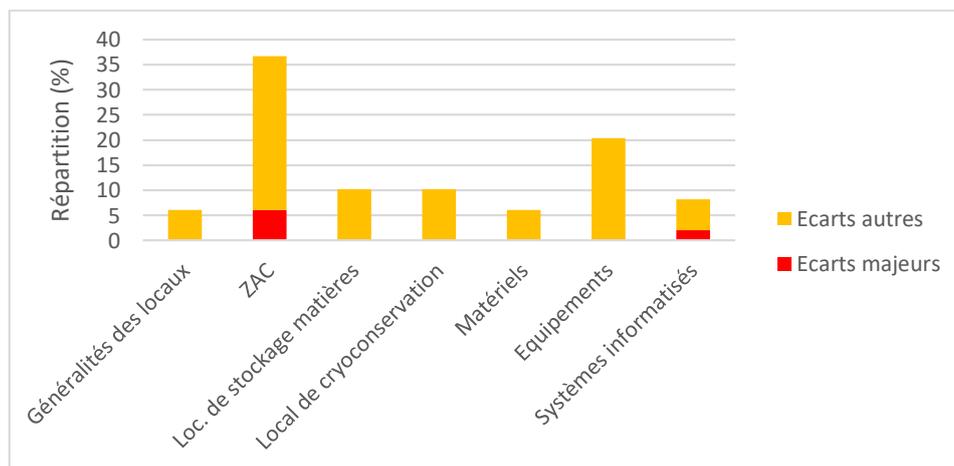


Figure 23: Répartition des écarts liés aux locaux, matériel et équipements (n=69)

#### [Ecartes portant sur la documentation](#)

Deux tiers des écarts sont en lien avec les procédures et les enregistrements (Figure 24). Ils font état de l'absence de certains documents qualité (procédure, mode opératoire ou instruction), de contenus insuffisamment détaillés ou de défauts d'enregistrement de données.

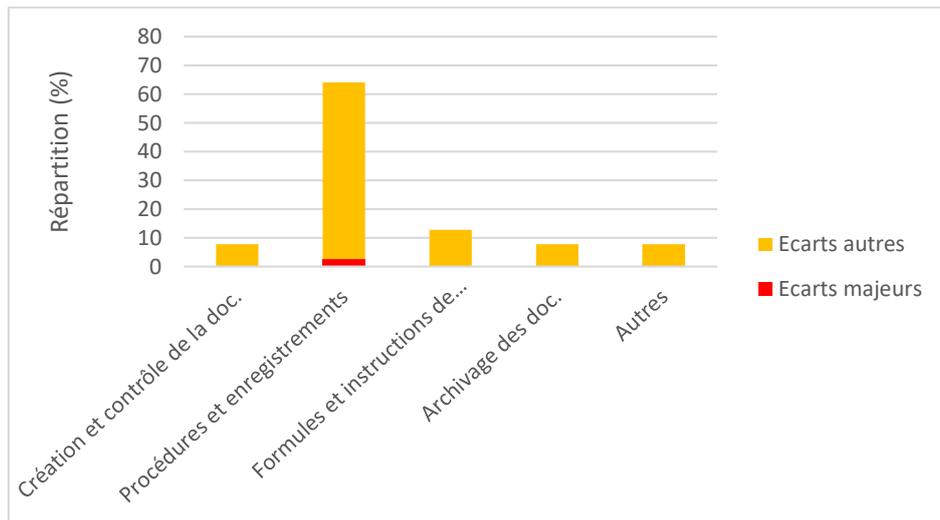


Figure 24 : Répartition des écarts liés à la documentation (n=38)

### Écarts portant sur l'activité de production

Un tiers des non conformités relevées en Production se rapportent aux procédés aseptiques et plus particulièrement sur les modalités de leur validation (Figure 25). Il s'agit principalement d'un nombre insuffisant de tests de simulation réalisés (*media process test* (MPT)), de l'absence ou de l'insuffisance des procédures de validation et des dossiers de lot de MPT, et de l'absence de tests de fertilité du milieu utilisé.

Les mesures de prévention des contaminations croisées et microbiologiques font l'objet de plus d'un quart des écarts observés en production (Figure 25). La gestion du nettoyage des ZAC est observée comme insuffisante avec les exemples suivants : les méthodes de nettoyage ne sont pas validées, la traçabilité n'est pas assurée, les désinfectants employés en ZAC B ne sont pas stériles et ne sont pas utilisés en alternance. De plus, les documents (dossiers de lot, étiquettes...) ne sont pas toujours stérilisés avant d'entrer en ZAC de classe B.

15 % des écarts portent sur le produit fini et notamment sur l'absence de réalisation de tests d'intégrité des récipients après répartition ou de l'inspection visuelle des produits à usage parentéral (Figure 25).

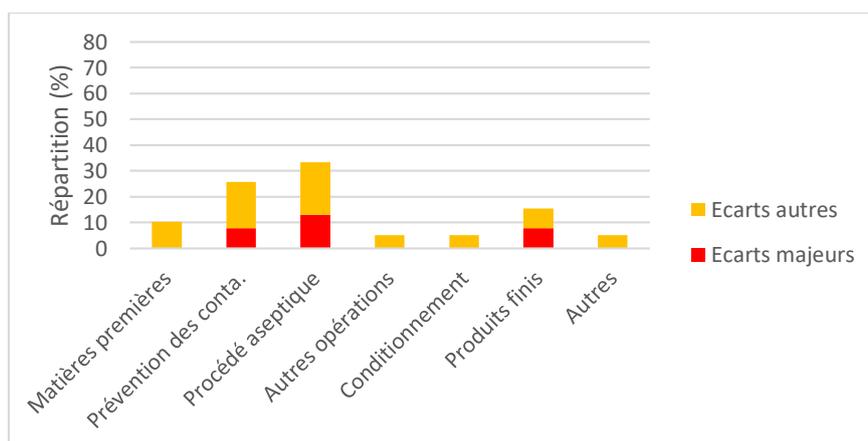


Figure 25 : Répartition des écarts liés aux activités de production (n=44)

### Écarts portant sur le contrôle qualité

Le pourcentage de non-conformités relatives au contrôle qualité s'élève à 8%. Près de 80% sont liées aux Bonnes Pratiques de Laboratoire (Figure 26). Les observations faites sont liées aux tests de stérilité et fertilité qui ne sont pas validés, à l'absence d'une procédure de libération et aux procédures d'échantillonnage qui sont incomplètes voire inexistantes. Un écart majeur est relevé concernant la sous-traitance du contrôle qualité, il décrit une gestion non satisfaisante au regard de la liste des contrats qui n'est pas finalisée et de l'absence d'évaluation des sous-traitants.

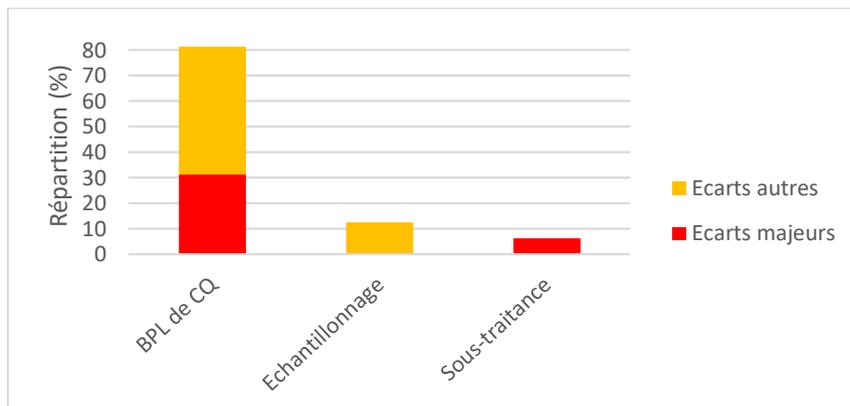


Figure 26 : Répartition des écarts liés au contrôle qualité (n=19)

#### 4.2.1.1. Synthèse des risques identifiés

La Direction de l'inspection a constitué un thésaurus des risques (Tableau 4) qui intègre les rapports finaux d'inspection et permet de classer les écarts mettant en évidence des situations conduisant à un risque. Ce thésaurus, commun à l'ensemble des médicaments, comporte cinq risques :

- Risque de fabriquer un produit non conforme
- Risque de libérer/mettre/laisser sur le marché un produit non-conforme
- Risque de mettre en défaut la capacité de l'ANSM à exercer sa mission de sécurité sanitaire
- Risque de ne pas détecter une dérive d'un processus
- Risque de rompre la traçabilité et de perdre des données

Chacun de ces risques peuvent apparaître pour toute non-conformité relevée lors d'une inspection dans des situations spécifiques.

Tableau 4 : Thésaurus des risques

Situations conduisant à un risque	Nature du risque
Toute situation depuis la réception des matières et jusqu'au conditionnement du médicament pouvant conduire à un lot NC (y compris les manquements liés à la validation / qualification)	Fabriquer un produit non-conforme
Toute situation sur l'ensemble du cycle de vie du médicament depuis son échantillonnage pouvant conduire à la présence d'un lot NC sur le marché (y compris les manquements liés au contrôle qualité, libération, stabilité, stockage et transport)	Libérer/mettre/laisser sur le marché un produit non-conforme
Absence ou défaut d'information relatif à des documents prévus par la réglementation	Mise en défaut de la capacité de l'ANSM à exercer sa mission de sécurité sanitaire
Absence ou défaut des outils de surveillance de processus	Non détection d'une dérive d'un processus
Absence ou défaut d'information relatif aux matières y compris aux processus mis en œuvre pour leur fabrication au sens des BPF	Rupture de traçabilité et perte des données

Près de 40% des écarts relevés (96) ont été rattachés à au moins un risque. Sachant qu'un écart peut être rattaché à plusieurs risques, ce qui est notamment le cas des écarts majeurs qui présentent en moyenne 2 risques différents, un total de 127 risques a été identifié à partir de l'ensemble des écarts. Il s'agit en majorité de risques de fabriquer un produit non conforme (36%), de risques de non détection d'une dérive d'un processus (23%), de risques de rupture de traçabilité et de perte de données (20%) et de risques de libérer/mettre/laisser un produit non conforme sur le marché (18%) (Figure 27). Les risques de mise en défaut de la capacité de l'ANSM à conduire sa mission de sécurité sanitaire et les risques d'entraîner un défaut du profil de sécurité ou d'efficacité du médicament tel qu'évalué et autorisé représentent chacun 2% des risques.

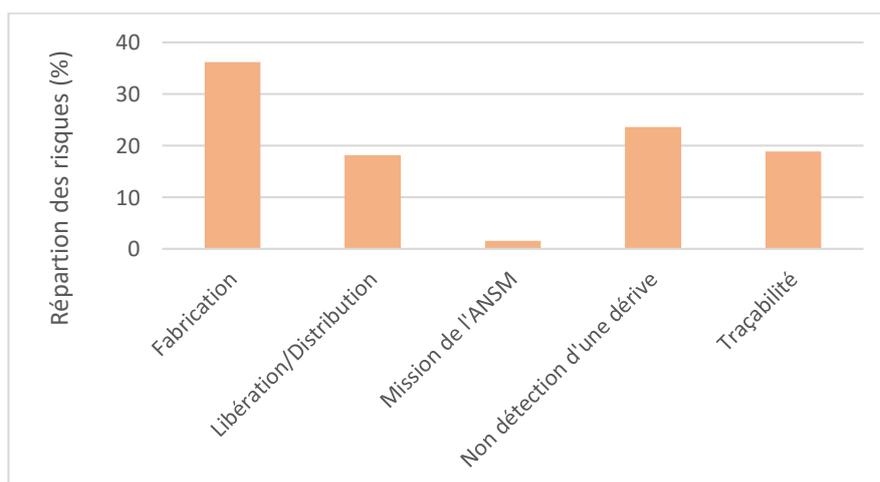


Figure 27 : Répartition de chaque type de risque identifié dans les rapports d'inspection (n=127)

### Répartition des écarts associés au risque de fabriquer un produit non conforme selon les chapitres des BPF

Les risques de fabriquer un produit non conforme sont identifiés à partir d'écarts portant en majorité sur les activités de production (39%) et sur la gestion des locaux, matériels et équipements (39%) (Figure 28).

Comme vu précédemment, la majorité des écarts relevés en production portent sur les modalités insuffisantes de validation des procédés aseptiques et sur la prévention des contaminations durant la production.

Les risques de fabrication d'un produit non conforme en production sont également détectés par des écarts portant sur les matières premières qui évoquent des insuffisances de leurs contrôles, notamment des tests d'identification, pouvant ainsi entraîner un procédé de fabrication inapproprié et conduire à un produit non conforme.

Les écarts liés à la gestion des locaux, matériels et équipements peuvent mettre en évidence un risque de contamination (microbiologique, particulaire ou croisée) du produit, résultant en un produit non conforme. L'absence de qualification et de maintenance des locaux et équipements peut également être à l'origine d'un défaut de fabrication.

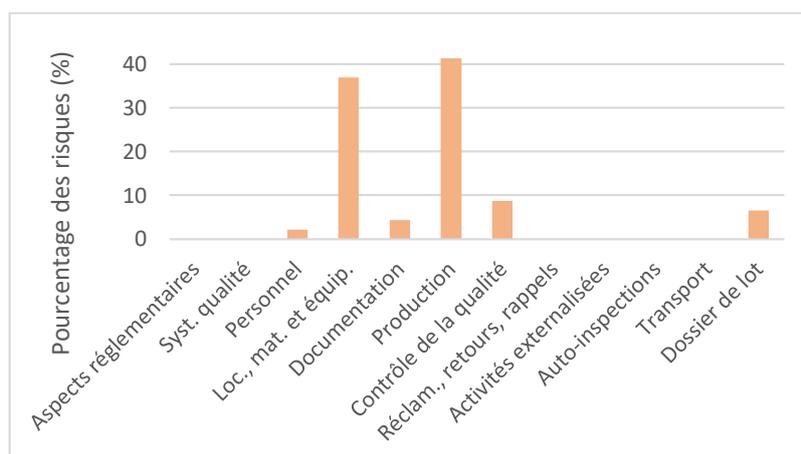


Figure 28 : Contribution des chapitres BPF au risque de fabriquer un produit non conforme (n=46)

### Répartition des écarts associés au risque de libérer/mettre/laisser un produit non conforme sur le marché selon les chapitres des BPF

38% des écarts qui conduisent à l'identification d'un risque de libérer, mettre ou laisser un produit non conforme sur le marché sont liés à la production (Figure 29). Presque la moitié de ces écarts porte sur le contrôle insuffisant du produit en fin de fabrication par absence notamment de réalisation d'étape

d'inspection visuelle ou de tests d'intégrité après répartition aseptique permettant d'assurer la conformité du produit avant libération. L'autre moitié met en évidence une insuffisance de contrôle des étapes de production pouvant aboutir à la non détection d'une non-conformité de procédé impactant la qualité du produit et conduisant à la libération de ce dernier considéré par erreur conforme. Il peut s'agir par exemple d'une méthode de contrôle dont les limites de détection ne sont pas adaptées aux spécifications recherchées.

21% des écarts ont un lien avec les processus de contrôle qualité (Figure 29). Les procédures de libération des produits ou de gestion des résultats hors spécification sont inexistantes ou incomplètes et certaines méthodes analytiques pour les contrôles ne sont pas validées. Ces écarts peuvent ainsi remettre en cause la conformité des résultats et entraîner la libération d'un produit dont l'évaluation de conformité est erronée.

21% des écarts sont relatifs à la gestion des locaux, matériels et équipements et majoritairement la gestion des ZAC (Figure 29). Des insuffisances dans le processus de surveillance environnementale sont relevées et une contamination des locaux peut alors ne pas être détectée et conduire à la libération d'un produit non-conforme car contaminé par son environnement.

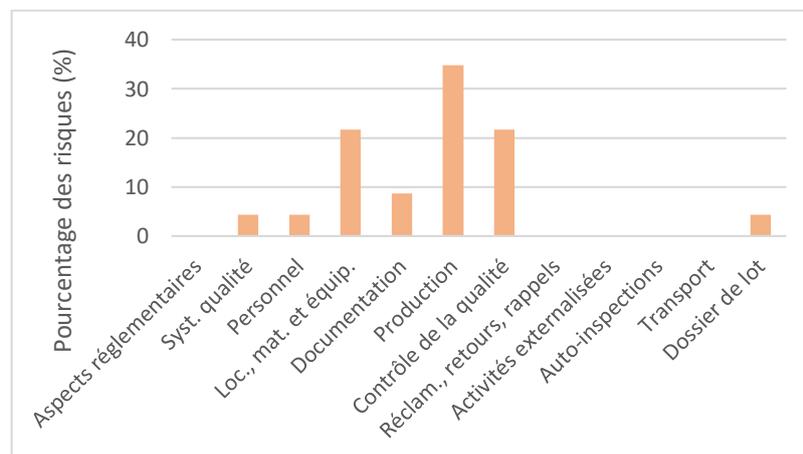


Figure 29 : Contribution des chapitres BPF au risque de libérer/mettre/laisser un produit non conforme (n=23)

Il est à noter que les profils de répartition du risque de fabriquer un produit non conforme et du risque de libérer/mettre/laisser un produit sur le marché sont très proches, le second pouvant être conditionné par le premier.

#### Répartition des écarts associés au risque de non détection d'une dérive d'un processus

Ils sont identifiés dans 38% des cas en relation avec les activités de production (Figure 30). Ils résultent de déficiences dans la surveillance du processus de fabrication en condition aseptique. Les procédures de validation du procédé aseptique incomplètes, des problèmes de représentativité du procédé, ne prenant pas en compte les *worst cases*, réalisés en nombre insuffisant ou dont la conformité n'est pas

vérifiée à l'aide de dossiers de lot entraînent le risque de ne pas être en mesure de détecter une dérive dans le déroulement du procédé aseptique.

14% des écarts impliquant ce risque sont relevés au niveau des locaux et équipements (Figure 30). Ils mettent en évidence des déficiences au niveau des processus de surveillance environnementale, par manque par exemple de suivi des tendances microbiologiques ou par la réalisation de méthodes de contrôles microbiologiques et particulières inadaptées. Des déficiences de surveillance de la fonctionnalité des locaux et équipements au cours du temps par insuffisance dans le suivi des périodicités de leurs requalifications.

La proportion d'écarts faisant apparaître ce risque et étant liés au système qualité pharmaceutique s'élève à 14% (Figure 30). Ils évoquent des déficiences dans la mise en œuvre des processus de gestion de la qualité permettant de traiter des déviations et non-conformité et de constituer des tendances permettant de suivre l'évolution des processus et de détecter les dérives précocement.

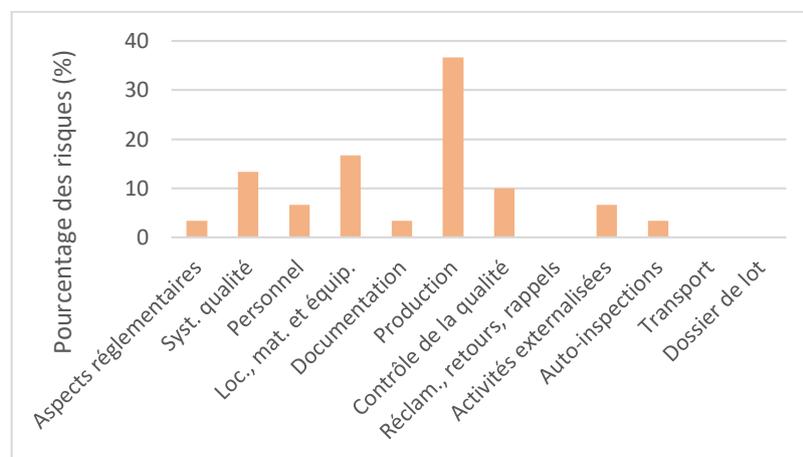


Figure 30 : Contribution des chapitres BPF au risque de non détection d'une dérive d'un processus (n=30)

#### Répartition des écarts entraînant un risque de rupture de traçabilité et de perte de données

20% des écarts associés au risque de perte de traçabilité sont relatifs au chapitre « locaux, matériels et équipements » (Figure 31). Ces derniers mettent en évidence un risque de perte de données lié à l'utilisation de systèmes informatisés : certains logiciels n'ont pas la capacité de tracer l'historique des données saisies et modifiées et la restauration des données informatiques sauvegardées à partir de la plateforme de sauvegarde n'est pas vérifiée régulièrement.

La même proportion de ces écarts porte sur la documentation (Figure 31). Ils mettent en évidence l'absence d'enregistrements de données critiques (exemples : dates de réalisation du bionettoyage, référence des produits arrivés en fin de stabilité détruits) et des erreurs dans la conception des formulaires et instructions qui conduisent à une insuffisance de traçabilité des données.

12% des écarts ont un lien avec la production (Figure 31). Ils concernent les données portant sur la validation du procédé aseptique (dossier de lot MFT) et la traçabilité des opérations de bionettoyage.

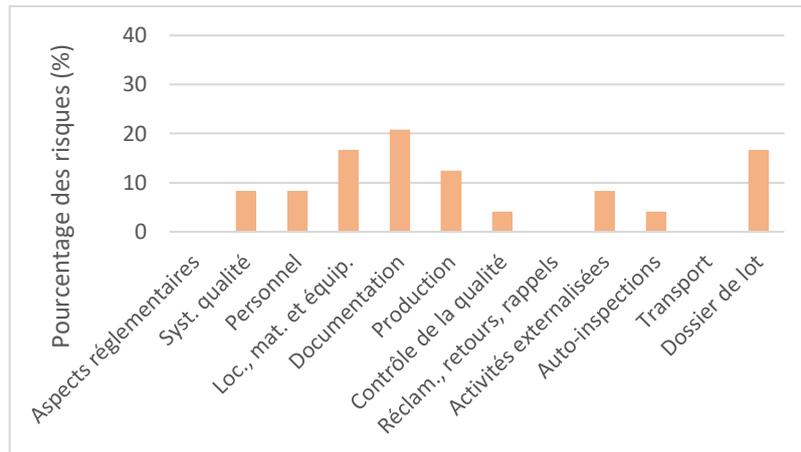


Figure 31 : Contribution des chapitres BPF au risque de rupture de traçabilité et perte de données (n=24)

#### 4.2.2. Rappels règlementaires

L'analyse des constats d'inspection a permis de souligner certaines des exigences applicables à la fabrication des MTI, en lien avec le nouveau référentiel spécifique de Bonnes Pratiques de Fabrication. Ces points de rappel sont établis à destination des opérateurs et des inspecteurs (Annexe 4).

#### Chapitre 1 : Introduction : Système Qualité Pharmaceutique

- Des délais d'enregistrement, de traitement et de clôture des anomalies doivent être définis. Ces dernières doivent faire l'objet d'investigations et de recherches d'impact sur la qualité du produit. BPF MTI 1.24 (vii)
- La mise en place des CAPA doit respecter des délais définis par rapport au niveau de criticité des non-conformités. Leur traçabilité doit être assurée. BPF MTI 1.24 (vii)
- Les changements planifiés doivent être évalués et approuvés avant d'être mis en œuvre et doivent faire l'objet d'une analyse de leurs impacts une fois implémentés. BPF MTI 1.24 (vi)

#### Chapitre 3 : Personnel

- Chaque membre du personnel doit suivre une formation aux BPF et une formation initiale et périodique relatives aux tâches qui lui sont assignées. BPF MTI 1.24 (i), 3.12
- Le personnel travaillant en salle propre doit recevoir une formation sur la fabrication aseptique et l'habillement requis pour l'entrée en ZAC et les compétences du personnel travaillant doivent être évaluées au moins une fois par an. BPF MTI 3.14

- Le personnel impliqué dans les procédés de fabrication aseptique doit participer à un test de simulation aseptique de procédé avant de réaliser des opérations de routine. BPF MTI 3.15, 9.64
- Une surveillance microbiologique des opérateurs travaillant en grade A doit être réalisée après les opérations critiques du procédé et un système de disqualification basé sur les résultats microbiologiques doit être mis en place. Le personnel disqualifié devra être réhabilité avant de reprendre des activités de production aseptique. BPF MTI 3.16

#### **Chapitre 4 Locaux :**

- La reclassification des zones et dispositifs à atmosphère contrôlée doit être réalisée une fois par an. Elle peut être allongée sur la base d'une analyse de risque et des résultats issus du système de surveillance en place. BPF MTI 10.12
- Les emplacements des prélèvements pour la surveillance environnementale doivent être déterminés sur la base d'une analyse de risque et des résultats obtenus lors de la qualification des locaux. BPF MTI 4.45
- La fréquence des contrôles, le nombre d'échantillons, leur volume et les seuils d'alerte doivent être définis en fonction du risque. BPF MTI 4.45
- Le contrôle particulière doit être réalisé en continu durant les étapes critiques dans les zones de classe A, durant les opérations critiques dans les zones de classe B et sur la base d'une analyse de risque dans les zones de classe C et D. Le contrôle microbiologique doit être continu durant les opérations critiques où le produit est exposé à l'environnement. BPF MTI 4.51, 4.52, 4.58
- Les mesures des particules en suspension pour la qualification des zones et dispositifs à atmosphère contrôlée doit être réalisée au repos et en activité. BPF MTI 4.39
- Les locaux et les équipements doivent être qualifiés BPF MTI 5.15, BPF MTI 10.10

#### **Chapitre 6 : Documentation**

- Les documents doivent être clairs et suffisamment détaillés. Ils doivent être approuvés, signés et datés par une personne autorisée et la date de mise en application doit être définie. BPF MTI 6.10, 6.19

#### **Chapitre 9 : Production**

- La validation d'un procédé de fabrication aseptique requiert la réalisation de 3 MPT consécutifs donnant des résultats conformes. BPF MTI 9.61

- Les MPT doivent être répétés et la périodicité doit être déterminée sur la base d'une évaluation du risque mais doit généralement être inférieure à 6 mois. BPF MTI 9.62
- Un test de fertilité doit être pratiqué sur les milieux de culture utilisés pour le MPT. Pharmacopée européenne 2.6.1
- Les procédures de bionettoyage doivent être validées BPF MTI 10.28
- Les désinfectants employés doivent être utilisés en alternance et doivent être stériles dans les environnements de classe A et B. BPF MTI 4.42
- Le matériel doit être stérilisé avant l'entrée en ZAC, y compris les documents BPF MTI 9.50, 9.51

### **Chapitre 10 : Qualification et validation**

- Les méthodes analytiques doivent être validées avant la demande d'AMM BPF MTI 10.49
- Concernant les MTI expérimentaux :
  - o Les tests de stérilité, et d'une façon générale, les tests destinés à garantir la sécurité du patient, doivent être validés avant une première administration du produit à l'homme ;
  - o Au cours du développement, l'adéquation des méthodes (autres que pour les tests liés à la sécurité du patient) doit être établie ;
  - o Les tests d'activité, de stabilité et libérateurs doivent être validés avant le début de l'essai clinique pivot. BPF MTI 10.50

### **Chapitre 12 : Contrôle qualité**

- Les méthodes des tests de stérilité et fertilité doivent être validées. BPF MTI 10.48, 10.49
- La méthode d'échantillonnage doit faire l'objet d'une procédure incluant notamment le nombre d'échantillons à prélever et son rationnel et les conditions de stockage. BPF MTI 12.16
- Une inspection visuelle des produits finis dans leur contenant doit être réalisée. BPF MTI 9.85

## 5. Conclusions et perspectives

L'objectif de ce travail a été, par une analyse technico-réglementaire incluant les données des inspections, de développer un outil d'évaluation du risque adapté à la priorisation des inspections par l'ANSM et de mettre en place des mesures de communication du risque.

### **Evaluation du risque lié aux activités MTI et prochaines étapes**

Une fiche d'évaluation du risque spécifique aux activités MTI a été élaborée. Elle permet, en décomposant le risque global en risque intrinsèque et risque de non-conformité, d'évaluer le niveau de risque global de l'établissement. Sa conception, basée sur une fiche développée par l'EMA et le PIC/S, a intégré plusieurs adaptations dans le but d'assurer une évaluation des risques des établissements fabricants de MTI appropriée.

Tout d'abord, des facteurs de risque intrinsèque ont été sélectionnés par une étude de la documentation technique et réglementaire. Cette analyse a permis de lister l'ensemble des critères de risque permettant l'évaluation du risque intrinsèque lié à l'activité. Parmi ces critères, ceux considérés comme pertinents et exploitables ont été sélectionnés puis ajustés afin d'adresser au mieux les spécificités des MTI.

Une méthode d'estimation du risque intrinsèque a ensuite été déterminée. Dans l'outil présenté par l'EMA, l'estimation du risque intrinsèque repose sur l'attribution d'un score par l'inspecteur selon l'interprétation qu'il fait de la complexité du site, complexité prenant en compte le fonctionnement de l'établissement, les procédés mis en œuvre et le type de produit fabriqué. Afin de faciliter l'estimation et éviter les variabilités inter-inspecteurs, le niveau de risque est ici évalué par un score « site » et un score « procédé et produit » déterminés par le nombre de facteurs de risque détectés au sein de l'établissement. L'utilisation d'une matrice combinant les deux scores permet ensuite de générer le niveau de risque intrinsèque selon trois niveaux.

Les critères de risque permettant d'évaluer le risque de non-conformité sont identiques à ceux de la fiche QRM développée par l'EMA. Ils reposent sur les nombres d'écarts critiques et majeurs. Les limites hautes et basses des niveaux de risque (faible, moyen et élevé) associés à ces critères ont été définies à l'aide des chiffres issus de la synthèse des rapports d'inspections des établissements fabricants des MTI, qui a été réalisée pour ce travail. De plus, afin de prendre en compte d'éventuelles difficultés de l'établissement à se mettre en conformité, le niveau de risque déterminé selon le nombre et la criticité des écarts est augmenté en fonction de la répétition d'écarts des inspections précédentes.

La méthode pour définir le niveau de risque global repose sur l'utilisation d'une matrice combinant les niveaux de risque intrinsèque et de non-conformité. 3 niveaux de risque global (faible, moyen et élevé) sont ainsi définis.

Le processus d'évaluation des facteurs de risque et d'estimation des niveaux de risque intrinsèque, de non conformités et global a été formalisé par une fiche QRM. Cette dernière se présente sous la forme d'un fichier Excel qui permet de calculer une date de réinspection. Une partie « Risque imprévisible » est réservée à l'apparition de risques imprévisibles tels qu'une modification substantielle d'autorisation, un défaut qualité ou un cas de pharmacovigilance. Enfin, les inspecteurs peuvent établir des recommandations pour la prochaine inspection dans la dernière partie de la fiche.

Les données d'entrée liées au risque de non-conformité (nombre et criticités des écarts) sont fournies par le rapport d'inspection. En revanche, celles rattachées au risque intrinsèque ont nécessité la mise en place d'un outil permettant de les recueillir. L'outil développé par ce travail de thèse est le rapport d'activité annuel.

Le rapport d'activité a pour objectif d'une part, de répondre aux exigences réglementaires, et d'autre part, de recueillir les données permettant l'évaluation du niveau de risque intrinsèque d'un établissement. Il est composé de 2 parties : une partie « informations relatives à l'établissement » et une partie « informations relatives à la fabrication du produit » chacune permettant de recueillir les informations nécessaires pour compléter la partie intrinsèque de la fiche QRM. Il a été modélisé sous la forme d'un formulaire à remplir en ligne par les opérateurs. Une note explicative pour son utilisation a été rédigée à l'attention des opérateurs. Une phase pilote a été initiée afin de tester ce format. Il est prévu qu'il soit rendu opposable pour les opérateurs en 2019. Certains des facteurs de risque intrinsèque sont quantitatifs. Les données issues des rapports d'activité permettront donc de déterminer les limites hautes et basses de ces facteurs.

L'efficacité du système de priorisation basée sur la fiche QRM devra être vérifiée avant l'utilisation de cette dernière en routine. Pour cela, les fiches QRM de tous les établissements seront complétées afin de déterminer le risque global de chacun. L'étude de l'ensemble des fiches permettra de vérifier la capacité du système à distinguer des établissements à des niveaux de risque différents.

Une fois validé, cet outil permettra à la Direction de l'Inspection d'établir le programme d'inspection annuel et d'adapter si nécessaire l'étendue des ressources à allouer pour réaliser ce programme.

## **Mesures de communication du risque**

La communication du risque est une approche complémentaire à la réalisation des inspections et des suites pouvant être mises en œuvre. Dans le cadre d'une communication individuelle, un thésaurus des risques est intégré dans les rapports finaux d'inspection, il permet d'identifier et de classer les écarts mettant en évidence des situations conduisant à un risque. Ce thésaurus permet de sensibiliser l'opérateur et de donner des orientations devant être prises en compte dans sa démarche de gestion du risque.

En termes de mesures de communication collective, aucune synthèse ou recommandation concernant la fabrication des MTI n'avait encore été établie par l'ANSM. Cette mesure vise à sensibiliser les inspecteurs et les opérateurs. Ces derniers peuvent, en accédant à ces données, mettre en place des actions préventives au sein de leur établissement. Dans ce travail, une synthèse des écarts des rapports d'inspections de 12 établissements fabricants de MTI et MTI-pp regroupant un total de 246 écarts a ainsi été réalisée. Une synthèse des écarts associés aux risques définis dans le thésaurus a également été réalisée pour la première fois.

La classification des écarts selon les chapitres BPF indique que la majorité des écarts autres et majeurs porte sur les chapitres « Production » et « locaux, matériels et équipements ». Ils montrent principalement des insuffisances dans la maîtrise du procédé aseptique, des mesures de prévention de la contamination en cours de production et de la surveillance environnementale des ZAC. Ils mettent ainsi en évidence le risque de contamination du produit et de non détection d'une dérive d'un processus entraînant les risques de fabriquer et libérer/mettre/laisser un produit non conforme qui sont les risques les plus souvent identifiés.

Des rappels réglementaires ont également été rédigés à partir des écarts les plus critiques ou les plus fréquemment observés, ils sont donc majoritairement centrés sur la gestion du risque de contamination du produit.

L'étude des rapports d'inspection a mis en évidence des limites dans les définitions des situations conduisant aux différents types de risque du thésaurus. En effet, ces dernières n'apparaissent pas délimitées de façon optimale. Les mêmes écarts peuvent être classés par défaut dans plusieurs catégories du thésaurus de risque. C'est le cas par exemple de certains écarts associés au risque de fabriquer un produit non conforme qui peuvent être rattachés également au risque de libérer un produit non conforme. Ainsi, les définitions des situations conduisant aux différents types de risque du thésaurus pourraient être revues afin d'analyser de façon plus précise les risques pouvant impacter la qualité des MTI administrés aux patients. La notion de facteurs de risque comme la contamination des locaux ou la maîtrise insuffisante du procédé aseptique conduisant au risque de contamination du

produit pourrait également être introduite. Cette démarche pourrait également faciliter la classification des écarts, orienter d'avantage l'opérateur inspecté sur les mesures à mettre en place pour diminuer le risque et de rendre les données se rattachant au thésaurus des risques plus facilement exploitables. De plus, les différents risques pourraient être hiérarchisés, le risque de contamination d'un produit étant, par exemple, plus critique que le risque de ne pas détecter la dérive d'un processus. Les risques liés au produit pouvant avoir un impact direct sur la qualité des produits (exemple : contamination du produit) devraient présenter un niveau de risque plus élevé que les risques pouvant potentiellement entraîner un impact sur la qualité du produit (exemple : non détection d'une dérive d'un processus, perte de données...). Des niveaux de risque pourraient ainsi être attribués aux risques en fonction de leur criticité, du nombre d'écarts qui leur sont associés ou du nombre de facteurs de risque différents identifiés. Cette estimation des risques pourrait permettre d'établir un score « risque » qui serait intégré au risque de non-conformité de la fiche QRM.

La synthèse et les rappels réglementaires seront diffusés à l'ensemble des opérateurs. Il pourrait également être envisagé de transmettre à chaque opérateur les cotations du risque intrinsèque et de non-conformité au regard des cotations de l'ensemble des établissements afin qu'il puisse avoir une appréciation plus relativisée de sa situation.

### **Perspectives**

La conception de la fiche QRM repose sur des connaissances et une expérience liée à des produits nouveaux qui restent encore limitées. Les risques ne sont donc pas encore totalement définis et le recul permettra d'affiner la démarche. De nouvelles technologies, telles que les plateformes d'automatisation, vont faire leur apparition et leur mise en place initiale pourrait conduire à des risques accrus qui diminueront avec l'expérience acquise. Les risques associés à ces produits, leurs procédés de fabrication et aux établissements qui les fabriquent vont donc évoluer durant les prochaines années et l'outil nécessitera d'être adapté et remis en cause. L'outil d'évaluation du risque devra être revu régulièrement en incorporant les données issues des veilles scientifique, technique et réglementaire, des résultats des synthèses annuelles des rapports d'activités, des rapports d'inspection et des signaux (accidents, rappels, signalement, etc.) afin de suivre l'évolution des pratiques des opérateurs et ajuster les facteurs de risque en conséquence. La synthèse des rapports d'inspection des établissements fabricants de MTI pourra également être réalisée régulièrement afin de suivre l'évolution des opérateurs du secteur. Le partage d'informations et d'expériences entre l'ensemble des parties prenantes, développeurs, fabricants et autorités compétentes s'avèrent nécessaires afin de favoriser la disponibilité, la qualité et de la sécurité de ces médicaments innovants.

## Références bibliographiques

- [1] Parlement européen et Conseil de l'Union européenne, "RÈGLEMENT (CE) No 1394/2007 du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) no 726/2004," *Journal Officiel L 324 du 10-12-2007*. [Online]. Available: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=celex%3A32007R1394>. [Accessed: 17-Feb-2018].
- [2] Parlement européen et Conseil de l'Union européenne, "DIRECTIVE 2001/83/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.," *Journal Officiel L 311 du 8-11-2001*. [Online]. Available: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=celex%3A32001L0083>. [Accessed: 17-Feb-2018].
- [3] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, "Médicaments de thérapie innovante et préparations cellulaires à finalité thérapeutique." [Online]. Available: [http://ansm.sante.fr/L-ANSM/Medicaments-de-therapie-innovante-et-preparations-cellulaires-a-finalite-therapeutique/Le-produit-est-il-un-MTI-un-MTI-PP-ou-une-preparation-Comment-le-determiner/\(offset\)/3](http://ansm.sante.fr/L-ANSM/Medicaments-de-therapie-innovante-et-preparations-cellulaires-a-finalite-therapeutique/Le-produit-est-il-un-MTI-un-MTI-PP-ou-une-preparation-Comment-le-determiner/(offset)/3). [Accessed: 26-Feb-2018].
- [4] European Medicines Agency, "ChondroCelect Withdrawal of the marketing authorisation in the European Union," 2016. [Online]. Available: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Public\\_statement/2016/08/WC500211564.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2016/08/WC500211564.pdf). [Accessed: 29-May-2018].
- [5] European Medicines Agency, "Provence Withdrawal of the marketing authorisation in the European Union," 2015. [Online]. Available: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Public\\_statement/2015/05/WC500186950.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2015/05/WC500186950.pdf). [Accessed: 29-May-2018].
- [6] European Medicines Agency, "Maci." [Online]. Available: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Maci\\_20/WC500173680.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Maci_20/WC500173680.pdf). [Accessed: 27-Feb-2018].
- [7] European Medicines Agency, "Glybera." [Online]. Available: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002145/human\\_med\\_001480.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002145/human_med_001480.jsp&mid=WC0b01ac058001d124). [Accessed: 27-Feb-2018].
- [8] E. Hanna, C. Rémuzat, P. Auquier, and M. Toumi, "Advanced therapy medicinal products: current and future perspectives," *J. Mark. Access Heal. Policy*, vol. 4, no. 1, p. 31036, Jan. 2016.
- [9] Alliance for Regenerative Medicine, "ARM\_Annual\_Report\_2017\_FINAL.pdf." [Online]. Available: [https://alliancerm.org/.../ARM\\_Annual\\_Report\\_2017\\_FINAL.pdf](https://alliancerm.org/.../ARM_Annual_Report_2017_FINAL.pdf). [Accessed: 16-Mar-2018].
- [10] European Medicines Agency, "Advanced therapy classification." [Online]. Available: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000296.jsp&mid=WC0b01ac058007f4bc](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000296.jsp&mid=WC0b01ac058007f4bc). [Accessed: 09-May-2018].
- [11] European Medicines Agency, "Annual Report 2017." [Online]. Available: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Annual\\_report/2018/04/WC500248201.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Annual_report/2018/04/WC500248201.pdf). [Accessed: 16-Mar-2018].
- [12] European Medicines Agency, "Certification procedures for micro-, small- and medium-sized enterprises (SMEs)." [Online]. Available: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_)

- 000300.jsp&mid=WC0b01ac058095e6d5. [Accessed: 06-May-2018].
- [13] European Medicines Agency, "CAT monthly report of application procedures, guidelines and related documents on advanced therapies." [Online]. Available: [http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open\\_document.jsp?webContentId=WC500248235](http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500248235). [Accessed: 06-May-2018].
- [14] European Medicines Agency, "Scientific advice." [Online]. Available: [http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open\\_document.jsp?webContentId=WC500248235](http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500248235).
- [15] European Medicines Agency, "Orphan designation." [Online]. Available: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000029.jsp&mid=WC0b01ac0580b18a41](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000029.jsp&mid=WC0b01ac0580b18a41). [Accessed: 05-May-2018].
- [16] A. M. Farkas, S. Mariz, V. Stoyanova-Beninska, P. Celis, S. Vamvakas, K. Larsson, and B. Sepodes, "Advanced Therapy Medicinal Products for Rare Diseases: State of Play of Incentives Supporting Development in Europe," *Front. Med.*, vol. 4, no. May, pp. 1–6, 2017.
- [17] European Medicines Agency, "PRIME: priority medicines." [Online]. Available: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000660.jsp&mid=WC0b01ac05809f8439](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000660.jsp&mid=WC0b01ac05809f8439). [Accessed: 07-May-2018].
- [18] Directeur Général de l'ANSM, "Décision du 15 novembre 2017 relative à la présentation des demandes d'autorisation d'ouverture et de modification technique ou administrative des établissements pharmaceutiques," 2017. [Online]. Available: [http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-d-ouverture-d-etablissement-pharmaceutique/Autorisation-d-ouverture-et-certificats-de-Bonnes-pratiques-de-Fabrication/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-d-ouverture-d-etablissement-pharmaceutique/Autorisation-d-ouverture-et-certificats-de-Bonnes-pratiques-de-Fabrication/(offset)/0). [Accessed: 12-Mar-2018].
- [19] Ministre des affaires sociales et de la santé, "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 prépa," *JORF n°0037 du 13 février 2013*. [Online]. Available: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000027062323>. [Accessed: 12-Mar-2018].
- [20] Parlement européen et Conseil de l'Union européenne, "Directive 726/2004/CE établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments," *Journal Officiel L 136 du 30-04-2004*. [Online]. Available: [http://ec.europa.eu/health//sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg\\_2004\\_726/reg\\_2004\\_726\\_fr.pdf](http://ec.europa.eu/health//sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2004_726/reg_2004_726_fr.pdf). [Accessed: 12-Mar-2018].
- [21] Commission européenne, "Volume 2B Notice to Applicants Medicinal products for human use," *The Rules governing medicinal Products in the European Union Rules governing medicinal Products in the European Union*, 2012. [Online]. Available: [https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-2\\_en](https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-2_en). [Accessed: 13-Mar-2018].
- [22] Commission européenne, "RÈGLEMENT (CE) N o 1234/2008 DE LA COMMISSION du 24 novembre 2008 concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires," *Journal Officiel L 334 du 12-12-2008*. [Online]. Available: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/ALL/?uri=CELEX%3A32008R1234>. [Accessed: 31-Jan-2018].
- [23] Parlement européen et Conseil de l'Union européenne, "DIRECTIVE 2001/20/CE DU

- PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 4 avril 2001," *Journal officiel L121 du 01-05-2001*. [Online]. Available: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=LEGISSUM%3A121165>. [Accessed: 02-Feb-2018].
- [24] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, "Essais cliniques portant sur les médicaments et produits biologiques." [Online]. Available: [http://ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-et-produits-biologiques/Essais-cliniques-portant-sur-les-medicaments-et-produits-biologiques/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-et-produits-biologiques/Essais-cliniques-portant-sur-les-medicaments-et-produits-biologiques/(offset)/0). [Accessed: 10-May-2018].
- [25] Commission européenne, "Indications détaillées portant sur la demande présentée aux autorités compétentes en vue d'obtenir l'autorisation de procéder à l'essai clinique d'un médicament à usage humain, sur la notification de modifications substantielles et sur la déclaration de f," *Journal Officiel C 82/1 du 30-03-2010*. [Online]. Available: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX%3A52010XC0330%2801%29>. [Accessed: 19-Mar-2018].
- [26] Commission européenne, "Directive (UE) 2015/566 de la Commission du 8 avril 2015 portant application de la directive 2004/23/CE en ce qui concerne les procédures de vérification des normes équivalentes de qualité et de sécurité des tissus et cellules importés," *Journal officiel L 93/56 du 9-04-2015*. [Online]. Available: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/ALL/?uri=CELEX%3A32015L0566>. [Accessed: 28-Apr-2018].
- [27] Premier ministre, "Décret n° 2017-544 du 13 avril 2017 relatif à la mise en œuvre du code européen unique des tissus et des cellules d'origine humaine et modifiant certaines dispositions relatives à l'assistance médicale à la procréation," *JO n° 0090 du 15/04/2017*. [Online]. Available: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2017/4/13/AFSP1634595D/jo/texte>. [Accessed: 27-Apr-2018].
- [28] Ministre des affaires sociales et de la santé, "Arrêté du 3 mai 2017 relatif à la structure du code européen unique et du numéro unique du don prévus à l'article R. 1245-33 du code de la santé publique," *JORF n°0106 du 5 mai 2017*. [Online]. Available: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2017/5/3/AFSP1713442A/jo>. [Accessed: 27-Apr-2018].
- [29] Directeur Général de l'ANSM, "Décision du 05/05/2017 modifiant la décision du 27/10/2010 définissant les règles de bonnes pratiques relatives à la préparation, à la conservation, au transport, à la distribution et à la cession des tissus, des cellules et des préparations de thérapie c," 2017. [Online]. Available: <http://ansm.sante.fr/Decisions/Generiques-biosimilaires-medicaments-en-acces-direct-depot-de-publicite-PSL-MDS-bonnes-pratiques-Bonnes-pratiques/Decision-du-05-05-2017-modifiant-la-decision-du-27-10-2010-definissant-les-regles-de-bonnes-pratiques-relative>. [Accessed: 27-Apr-2018].
- [30] Président de la République, "Ordonnance n° 2013-1183 du 19 décembre 2013 relative à l'harmonisation des sanctions pénales et financières relatives aux produits de santé et à l'adaptation des prérogatives des autorités et des agents chargés de constater les manquements," *JORF n°0295 du 20 décembre 2013*. [Online]. Available: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000028346594&categorieLien=id>. [Accessed: 20-Apr-2018].
- [31] European Medicines Agency, "Compilation of community procedures in inspections and exchange of information GMP - Procedures Related to GMP Inspections," 2014. [Online]. Available: [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/...and.../WC500004706.pdf%0A%0A](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/...and.../WC500004706.pdf%0A%0A). [Accessed: 03-Dec-2017].

- [32] Pharmaceutical inspection co-operation scheme, “A recommended model for risk-based inspection planning in the GMP environment.” [Online]. Available: <https://www.picscheme.org/layout/document.php?id=160%0A%0A>. [Accessed: 07-Dec-2017].
- [33] European Medicines Agency, “Good Manufacturing Practice for Advanced Therapy Medicinal Products,” 2017. [Online]. Available: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2017\\_11\\_22\\_guidelines\\_gmp\\_for\\_atmps.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2017_11_22_guidelines_gmp_for_atmps.pdf). [Accessed: 08-Jan-2018].
- [34] European Medicines Agency, “Guideline on human cell-based medicinal products,” 2008. [Online]. Available: [www.ema.europa.eu/docs/en...guideline/.../WC500003894.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en...guideline/.../WC500003894.pdf). [Accessed: 07-Jan-2018].
- [35] European Medicines Agency, “Guideline on the quality , non-clinical and clinical aspects of gene therapy medicinal products Guideline on the quality , non-clinical and clinical aspects of gene therapy medicinal products Table of contents,” 2015. [Online]. Available: [www.ema.europa.eu/docs/en...guideline/.../WC500187020.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en...guideline/.../WC500187020.pdf). [Accessed: 07-Jan-2018].
- [36] European Medicines Agency, “Guideline on quality , non-clinical and clinical aspects of medicinal products containing genetically modified cells Guideline on quality , non-clinical and clinical aspects of medicinal products containing genetically modified cells Table of contents,” 2012. [Online]. Available: [www.ema.europa.eu/docs/en...guideline/.../WC500126836.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en...guideline/.../WC500126836.pdf). [Accessed: 08-Jan-2018].
- [37] European Medicines Agency, “Guideline on the risk-based approach according to Annex I , part IV of Directive 2001/83/EC applied to Advanced Therapy Medicinal Products,” 2013. [Online]. Available: [www.ema.europa.eu/docs/en...guideline/.../WC500139748.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en...guideline/.../WC500139748.pdf). [Accessed: 28-Jan-2018].
- [38] European Medicines Agency, “Guideline on safety and efficacy follow up RMP for ATMP,” 2018. [Online]. Available: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2018/02/WC500242959.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2018/02/WC500242959.pdf). [Accessed: 07-Feb-2018].
- [39] U. Weissbein, N. Benvenisty, and U. Ben-David, “Genome maintenance in pluripotent stem cells,” *J. Cell Biol.*, vol. 204, no. 2, pp. 153–163, 2014.
- [40] N. Lamm, U. Ben-David, T. Golan-Lev, Z. Storchová, N. Benvenisty, and B. Kerem, “Genomic Instability in Human Pluripotent Stem Cells Arises from Replicative Stress and Chromosome Condensation Defects,” *Cell Stem Cell*, vol. 18, no. 2, pp. 253–261, 2016.
- [41] S. Hacein-Bey-Abina, M. Cavazzana-Calvo, and et. al., “Insertional Oncogenesis in 4 patients after retroviral-mediated gene therapy of SCID-X1,” *J. Clin. Invest.*, vol. 118, no. 9, pp. 3132–3142, 2008.
- [42] C. J. Braun, K. Boztug, A. Paruzynski, M. Witzel, A. Schwarzer, M. Rothe, U. Modlich, R. Beier, G. Göhring, D. Steinemann, R. Fronza, C. R. Ball, R. Haemmerle, S. Naundorf, K. Kühlcke, M. Rose, C. Fraser, L. Mathias, R. Ferrari, M. R. Abboud, W. Al-herz, I. Kondratenko, L. Maródi, H. Glimm, B. Schlegelberger, A. Schambach, M. H. Albert, M. Schmidt, C. Von Kalle, and C. Klein, “Gene Therapy for Wiskott-Aldrich Syndrome — Long-Term Efficacy and Genotoxicity,” *Sci. Transl. Med.*, vol. 6, no. 227, pp. 1–15, 2014.
- [43] N. Bessis, F. J. GarciaCozar, and M. C. Boissier, “Immune responses to gene therapy vectors: Influence on vector function and effector mechanisms,” *Gene Ther.*, vol. 11, pp. S10–S17, 2004.
- [44] C. J. Turtle, L. Hanafi, C. Berger, T. A. Gooley, S. Cherian, M. Hudecek, D. Sommermeyer, K.

Melville, B. Pender, T. M. Budiarto, E. Robinson, N. N. Steevens, C. Chaney, L. Soma, X. Chen, C. Yeung, B. Wood, D. Li, J. Cao, S. Heimfeld, M. C. Jensen, S. R. Riddell, and D. G. Maloney, "CD19 CAR – T cells of defined CD4 + : CD8 + composition in adult B cell ALL patients," *J Clin Invest*, vol. 1, no. 6, pp. 1–16, 2016.

- [45] R. A. Morgan, J. C. Yang, M. Kitano, M. E. Dudley, C. M. Laurencot, and S. A. Rosenberg, "Case report of a serious adverse event following the administration of t cells transduced with a chimeric antigen receptor recognizing ERBB2," *Mol. Ther.*, vol. 18, no. 4, pp. 843–851, 2010.

## Annexes

### Annexe 1 : Fiche d'évaluation du risque développée par l'EMA et le PIC/S

PART A – Preliminary Information about the Site																						
Site Name																						
Site Address																						
Licence Number (if any)																						
FP or API Manufacturer?																						
Last Inspection Date																						
Name of previous lead Inspector																						
PART B – The Intrinsic Risk Associated with the Site																						
Risk Factor	Risk Score	Matrix for Estimating the Intrinsic Risk																				
The Complexity of the site, its processes and products, is regarded as:	1   2   3 Circle one	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-bottom: 10px;"> <thead> <tr style="background-color: #e0e0e0;"> <th colspan="4" style="text-align: center;">Criticality</th> </tr> <tr style="background-color: #e0e0e0;"> <th style="text-align: left;">Complexity</th> <th style="text-align: center;">1</th> <th style="text-align: center;">2</th> <th style="text-align: center;">3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">1 (Low)</td> <td style="text-align: center;">2 (Low)</td> <td style="text-align: center;">3 (Med)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">2</td> <td style="text-align: center;">2 (Low)</td> <td style="text-align: center;">4 (Med)</td> <td style="text-align: center;">6 (High)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">3</td> <td style="text-align: center;">3 (Med)</td> <td style="text-align: center;">6 (High)</td> <td style="text-align: center;">9 (High)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Use the above matrix and record the Intrinsic Risk associated with the site below:</p> <p style="text-align: center;">Low <input type="checkbox"/>   Medium <input type="checkbox"/>   High <input type="checkbox"/></p>	Criticality				Complexity	1	2	3	1	1 (Low)	2 (Low)	3 (Med)	2	2 (Low)	4 (Med)	6 (High)	3	3 (Med)	6 (High)	9 (High)
Criticality																						
Complexity	1	2	3																			
1	1 (Low)	2 (Low)	3 (Med)																			
2	2 (Low)	4 (Med)	6 (High)																			
3	3 (Med)	6 (High)	9 (High)																			
The Criticality of the products manufactured by the site, or the criticality of the analytical testing or other service offered provided by the site, is regarded as:	1   2   3 Circle one																					
PART C – The Compliance-related Risk based on the last Inspection																						
The compliance risk indicated by the most recent deficiency profile of the site is:	Low <input type="checkbox"/> Medium <input type="checkbox"/> High <input type="checkbox"/>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- No Major or Critical Deficiencies</li> <li>- 1 to 5 Major Deficiencies: <i>Number of Majors</i> = _____</li> <li>- 1 or more Critical Deficiencies or more than 5 Majors</li> </ul> <p style="text-align: center;"><i>(Note: Customise as appropriate)</i></p>																				
PART D – The Risk-Rating assigned to the Site																						
Complete the matrix below by combining the Intrinsic risk score and the Compliance-related risk score to determine the <b>Risk Rating</b> for the site.																						
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin: 0 auto;"> <thead> <tr style="background-color: #e0e0e0;"> <th rowspan="2" style="text-align: left;">Compliance Risk</th> <th colspan="3" style="text-align: center;">Intrinsic Risk</th> </tr> <tr style="background-color: #e0e0e0;"> <th style="text-align: center;">Low</th> <th style="text-align: center;">Medium</th> <th style="text-align: center;">High</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">Low</td> <td style="text-align: center;">Risk Rating = A</td> <td style="text-align: center;">Risk Rating = A</td> <td style="text-align: center;">Risk Rating = B</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Medium</td> <td style="text-align: center;">Risk Rating = A</td> <td style="text-align: center;">Risk Rating = B</td> <td style="text-align: center;">Risk Rating = C</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">High</td> <td style="text-align: center;">Risk Rating = B</td> <td style="text-align: center;">Risk Rating = C</td> <td style="text-align: center;">Risk Rating = C</td> </tr> </tbody> </table>			Compliance Risk	Intrinsic Risk			Low	Medium	High	Low	Risk Rating = A	Risk Rating = A	Risk Rating = B	Medium	Risk Rating = A	Risk Rating = B	Risk Rating = C	High	Risk Rating = B	Risk Rating = C	Risk Rating = C
Compliance Risk	Intrinsic Risk																					
	Low	Medium	High																			
Low	Risk Rating = A	Risk Rating = A	Risk Rating = B																			
Medium	Risk Rating = A	Risk Rating = B	Risk Rating = C																			
High	Risk Rating = B	Risk Rating = C	Risk Rating = C																			
The Risk Rating associated with this site is: A <input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/>																						
PART E – The Recommended Frequency for Routine Inspections at the Site																						
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: center;">A</td> <td style="text-align: left;">Reduced Freq, 2 to 3 yrs</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">B</td> <td style="text-align: left;">Moderate Freq, 1 to 2 Yrs</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">C</td> <td style="text-align: left;">increased Freq, &lt; 1 yrs</td> </tr> </table> <p style="text-align: center;"><i>Customise as appropriate</i></p>	A	Reduced Freq, 2 to 3 yrs	B	Moderate Freq, 1 to 2 Yrs	C	increased Freq, < 1 yrs	Using the Risk Rating, the recommended frequency for routine inspections at the site is an inspection every: <p style="text-align: center;">_____ Years or _____ Months</p>															
A	Reduced Freq, 2 to 3 yrs																					
B	Moderate Freq, 1 to 2 Yrs																					
C	increased Freq, < 1 yrs																					

## PART F – Recommended Scope of the next Routine Inspection

*Note: This Part should be periodically updated if new information is received about the site before the next routine inspection that may warrant a change in the scope of that inspection.*

*For example, information can be received relating to, Quality Defects, Recalls, Market Surveillance Test Results, Enforcement Investigations, and other indicators of non-compliance, such as the failure to implement a variation to an MA, that might require the scope of the next inspection to be changed. Information may also relate to major changes at the site (indicated perhaps via an MA variation or a manufacturing authorisation variation submission) and this may warrant a change in scope.*

Document on the right the **recommended focus & depth** of the next routine inspection.

*Note: Take into account the following:*

- The areas in which deficiencies were identified during the most recent inspection at the site, particularly major and critical deficiencies;
- The areas that were not inspected (or that were not inspected in detail) during the most recent inspection at the site;
- The areas that were considered inadequately resourced at last inspection;
- Planned changes at the site that may alter the complexity or criticality risk ratings associated with the site
- Any other area that the inspector feels warrants review at the next inspection.

Document on the right the **required duration** of the next routine inspection:

Document on the right the **required number of inspectors** that should be assigned to the next routine inspection:

Document on the right any **specific competence or expertise** that will be required on the inspection team when performing the next routine inspection of the site:

## PART G – Signatures & Dates

Record here the names of the persons who completed this quality Risk management exercise, and sign and date this form:

Name: \_\_\_\_\_ Name: \_\_\_\_\_

Name: \_\_\_\_\_ Name: \_\_\_\_\_

Signed: \_\_\_\_\_ Date: \_\_\_\_\_

## Annexe 2 : Format du rapport d'activité annuel

 Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé	<b>Rapport d'activité MTI-pp et MTI expérimentaux - phase pilote</b>
---	--

Merci de bien vouloir remplir ce questionnaire

Code d'appel

### 1. Renseignements administratifs

<b>Etablissement ou organisme autorisé</b>	
Nom	<input type="text"/>
Adresse	<input type="text"/>
Code postal	<input type="text"/>
Ville	<input type="text"/>
<b>Site de l'établissement</b>	
Nom	<input type="text"/>
Adresse	<input type="text"/>
Code postal	<input type="text"/>
Ville	<input type="text"/>
<b>Personne responsable / Pharmacien responsable</b>	
Nom	<input type="text"/>
Courriel	<input type="text"/>
<b>Personne responsable intérimaire / Pharmacien responsable intérimaire</b>	
Nom	<input type="text"/>
Courriel	<input type="text"/>
<b>Responsable des activités / Pharmacien délégué (le cas échéant)</b>	
Nom	<input type="text"/>
Courriel	<input type="text"/>
<b>Responsable des activités intérimaire / Pharmacien délégué intérimaire (le cas échéant)</b>	
Nom	<input type="text"/>
Courriel	<input type="text"/>

## 2. Activités réalisées au sein de l'établissement

### Nature des activités MTI réalisées

Fabrication / Préparation	... v
Conservation	... v
Distribution	... v
Cession	... v
Importation / Exportation	... v

### Autre(s) activité(s)

	Préparations tissulaires et cellulaires (L1243-2)	Utilisation de tissus et de leurs dérivés ou de cellules à des fins scientifiques	Activités réalisées pour le compte d'un donneur d'ordre concernant des tissus, cellules et leurs dérivés, ou des MTI	Autres
Activité réalisée	... v	... v	... v	
Localisation				

Nombre d'ETP total alloué à l'activité MTI

Nombre d'ETP qualité alloué à l'activité MTI

## 3. Modifications relatives aux activités autorisées

*selon les articles R4211-45 (MTI-PP), R4211-60 (MTI-expérimentaux) du CSP*

### Description

### Informations complémentaires

## Informations relatives à la fabrication des produits

### Produit 1

#### 1. Informations relatives au produit

Numéro autorisation du médicament / dossier de médicament expérimental	<input type="text"/>
Désignation du produit	<input type="text"/>
Nom des substance(s) active(s)	<input type="text"/>
Classe	<input type="text"/>
Phase	<input type="text"/>
Catégorie du médicament de thérapie innovante	<input type="text"/>
Substance active composée de cellules multipotentes	<input type="text"/>
Substance active composée de cellules différenciées	<input type="text"/>
Substance active composée de cellules immunitaires	<input type="text"/>
Présence d'un composant structural	<input type="text"/>
Présence de composant(s) biologiquement actif(s)	<input type="text"/>
Présence de résidus nocifs	<input type="text"/>
Mode d'administration	<input type="text"/>

## 2. Informations relatives au procédé de fabrication

Origine matière(s) de départ pour la fabrication de médicaments contenant des cellules	...
Utilisation de matière(s) première(s) d'origine animale	...
Nombre de modification(s) substantielle(s) dans le procédé de fabrication	
Présence d'étape(s) de différenciation	...
Etapas de congélation/décongélation avant administration	...
Mise à disposition des lots de médicament en l'absence de l'ensemble des résultats des analyses	...
Utilisation d'équipement dédié au produit	...

## 3. Bilan d'activité

### 3.1. Matières premières

<b>Réception de tissus et cellules</b>	
Nombre d'unité(s) reçue(s) conforme(s)	
Nombre d'unité(s) reçue(s) non conforme(s)	
<b>Importation/exportation de tissus et cellules pour la fabrication (Hors UE et EEE)</b>	
Nombre d'unités exportées	
Nombre d'unités importées	
<b>Entrée/sortie de tissus et cellules du territoire national (UE et EEE)</b>	
Nombre d'unités sortantes	
Nombre d'unités entrantes	

### 3.2. Produits finis

Nombre d'unités fabriquées	
Nombre d'unités non conformes	
Nombre d'unités détruites	
Nombre d'unités libérées	
Nombre d'unités cédées	
Nombre d'unités distribuées en France	
Nombre d'unités en stock sur site (en quarantaine et libérées) à date	
<b>Importation/exportation du produit fini (Hors UE et EEE)</b>	
Nombre d'unités exportées	
Nombre d'unités importées	
<b>Entrée/sortie du territoire national (UE et EEE)</b>	
Nombre d'unités sortantes	
Nombre d'unités entrantes	

#### 4. Bilan des activités sous-traitées

##### Etape(s) de préparation

Nom du (des) sous-traitant(s)	<input type="text"/>
Nature des activités	<input type="text"/>
Nombre d'unités	<input type="text"/>

##### Contrôle(s) qualité

Nom du(des) sous-traitant(s)	<input type="text"/>
Nature des activités	<input type="text"/>
Nombre d'unités	<input type="text"/>

## Annexe 3 : Guide d'aide à la saisie des données



RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Direction de l'inspection  
Pôle inspection des produits biologiques 1

# Guide d'aide à la saisie des données Phase pilote du rapport d'activités MTI

## 1 Généralités

### 1.1 Connexion

La première connexion se fait au lien suivant :

[http://188.165.242.86/rapport\\_act\\_mti\\_test/Rapport.html?req=input&answer=ident](http://188.165.242.86/rapport_act_mti_test/Rapport.html?req=input&answer=ident)

En haut à gauche un code d'appel est généré lors de la première connexion.

Merci de bien vouloir remplir ce questionnaire	
Code d'appel	<input type="text" value="XXXXX-XXXXX"/>

Ce code d'appel est à conserver. Vous avez la possibilité de saisir vos données en plusieurs fois en rechargeant le rapport d'activité à l'aide de ce code à partir du lien suivant :

[http://188.165.242.86/rapport\\_act\\_mti\\_test/Rapport.html?req=modif](http://188.165.242.86/rapport_act_mti_test/Rapport.html?req=modif)

### 1.2 Navigation et saisie des données

Le formulaire se compose de trois parties : une partie relative aux informations concernant l'établissement, une partie relative aux informations concernant les produits et d'une partie réservée à la saisie de vos commentaires sur le format de rapport d'activité. La navigation d'une page à une autre se fait en cliquant sur « Suivante » ou « Précédente » en bas de l'écran.

La partie relative aux informations concernant les produits se compose de fiches Produit. Une fiche par produit doit être saisie. Si votre saisie concerne moins de 10 produits, ne saisissez que le nombre de pages nécessaires et allez à la page 12 en cliquant sur « Suivante » (voir section 5).

En page 12, cliquer sur « Envoyez » pour enregistrer vos données pour les compléter ultérieurement ou les transmettre à l'ANSM. Dans ce dernier cas, saisissez la date de validation finale dans le champ dédié sur cette même page.

Si vous souhaitez apporter des précisions sur une ou plusieurs informations saisies dans le formulaire, un espace « informations complémentaires » est dédié à cet effet sur la première page du formulaire.

En cas de difficulté, vous pouvez contacter le pôle d'inspection des produits biologiques 1 à l'adresse suivante : [insbio1@ansm.sante.fr](mailto:insbio1@ansm.sante.fr) en indiquant « RA MTI » en objet.

## 2 Informations relatives à l'établissement

### 2.1 Renseignements administratifs

Indiquez les noms et adresses de l'établissement et du site.

Indiquez les noms et adresses courriel de la personne responsable ou du responsable d'activités et leur intérimaire. Indiquez « NA » (non applicable) pour les champs que vous ne devez pas remplir.

### 2.2 Activité(s) réalisée(s) au sein de l'établissement

#### 2.2.1 Nature des activités MTI réalisées :

Indiquer si votre établissement réalise ou non chacune des activités mentionnées en sélectionnant « oui » ou « non » dans le menu déroulant.

#### 2.2.2 Autre(s) activité(s) :

Indiquez si d'autre(s) activité(s) sont réalisée(s) en sélectionnant « oui » ou « non » dans le menu déroulant et précisez le cas échéant si elles se déroulent dans les mêmes locaux ou dans des locaux différents de ceux utilisés pour les activités MTI à l'aide du menu déroulant qui s'ouvre automatiquement en dessous lorsque vous sélectionnez « oui ».

Le cas échéant, précisez les activités autres que des activités de préparations tissulaires et cellulaires (autorisées selon les dispositions L.1243-2), l'utilisation de tissus et de leurs dérivés ou de cellules à des fins scientifiques ou des activités réalisées pour le compte d'un donneur d'ordre concernant des tissus, cellules et leurs dérivés, ou des MTI. Indiquez également si ces activités se déroulent dans les mêmes locaux ou dans des locaux différents à l'aide du menu déroulant.

#### 2.2.3 Nombre d'ETP :

Indiquez les nombres de postes alloués aux activités MTI en équivalent temps plein (ETP) total et dédiés à la gestion de la qualité.

### 2.3 Modifications relatives aux activités autorisées (modifications ayant eu lieu durant l'année)

Décrivez les modifications autres que les modifications substantielles et déclaratives dans le champ Description.

Cliquez sur « Suivante » pour accéder à la page « Informations relatives à la fabrication des produits – Produit 1 ».

## 3 Informations relatives à la fabrication des produits

La partie relative aux informations concernant les produits se compose de fiches Produit. Une fiche par produit doit être saisie. Si votre saisie concerne moins de 10 produits, ne saisissez que le nombre de pages nécessaires et allez à la page 12 en cliquant sur « Suivante » (voir section 5).

### 3.1 Informations relatives au produit

#### 3.1.1 Numéro autorisation du médicament / dossier de médicament expérimental :

Indiquez le numéro d'autorisation du produit ou le numéro du dossier de médicament expérimental. Si le produit ne possède pas encore de numéro de dossier de médicament expérimental (fabrication/préparation de lots afin d'obtenir des données dans le cadre d'une demande d'autorisation d'essai clinique), indiquez le chiffre 0.

#### 3.1.2 Désignation du produit :

Indiquez le nom du produit dans le champ « Désignation du produit ».

#### 3.1.3 Nom de(s) substance(s) active(s) :

Indiquer le nom de(s) substance(s) active(s) dans le champ « nom de(s) substance(s) active(s) ».

#### 3.1.4 Classe :

Sélectionnez s'il s'agit d'un MTI ou d'un MTI-pp à l'aide du menu déroulant.

#### 3.1.5 Phase :

Sélectionnez la phase correspondant au développement ou à la commercialisation du produit (phase I, II ou I/II, phase III ou phase de commercialisation) à l'aide du menu déroulant.

#### 3.1.6 Catégorie du MTI :

Sélectionnez la catégorie du MTI (médicament de thérapie cellulaire somatique, médicament de thérapie génique *in vivo*, médicament de thérapie génique *ex vivo*, médicament issu de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire, médicament combiné de thérapie innovante) à l'aide du menu déroulant.

#### 3.1.7 Substance active composée de cellules pluri/multipotentes :

Indiquez si la substance active est composée ou non de cellules/progéniteurs pluripotents ou multipotents en sélectionnant « oui » ou « non » dans le menu déroulant.

#### 3.1.8 Substance active composée de cellules différenciées :

Indiquez si la substance active est composée ou non de cellules différenciées en sélectionnant « oui » ou « non » dans le menu déroulant.

#### 3.1.9 Substance active composée de cellules immunitaires :

Indiquez si la substance active est composée ou non de cellules immunitaires en sélectionnant « oui » ou « non » dans le menu déroulant.

#### 3.1.10 Présence d'étape(s) de différenciation :

Indiquez si le procédé de fabrication comprend ou non une étape de différenciation *in vitro* en sélectionnant « oui » ou « non » dans le menu déroulant.

#### 3.1.11 Présence d'un composant structural

Par composant structural, on entend ici tout composant autre qu'un dispositif médical tel que, par exemple, des matrices, des supports ou des billes.

#### 3.1.12 Présence de composant(s) biologiquement actif(s)

Par composant biologiquement actif, on entend ici un composant ayant un effet sur l'organisme, les tissus ou les cellules. Cette définition exclut les cellules, les séquences d'acides nucléiques recombinants ou les microorganismes génétiquement modifiés ou virus. Il peut s'agir par exemple de facteurs de croissance, de cytokines, d'anticorps ou encore de principes actifs chimiques.

### 3.1.13 Présence de résidus nocifs

Il s'agit des résidus identifiés comme nocifs dans le dossier d'autorisation du produit, par exemple diméthylsulfoxyde, oxyde d'éthylène ou antibiotiques.

*NB : un antibiotique doit être considéré à la fois comme un composant biologiquement actif et un résidu nocif. Sélectionnez « oui » dans les critères « Présence de composant(s) biologiquement actif(s) » et « Présence de résidus nocifs ».*

### 3.1.14 Mode d'administration

Sélectionnez « action locale » dans le menu déroulant si le produit est destiné à être utilisé localement (exemples : administration cutanée, intra articulaire, intramusculaire).

Sélectionnez « action systémique » dans le menu déroulant si le produit est destiné à diffuser dans l'organisme (exemples : administration intraveineuse, intra-artérielle).

## 3.2 Informations relatives au procédé de fabrication

### 3.2.1 Origine matière(s) de départ pour la fabrication de médicaments contenant des cellules

Par matière de départ, on entend ici toute substance d'origine biologique telle que des organes, 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).

Indiquez si la matière de départ est d'origine allogénique ou autologue à l'aide du menu déroulant.

Si le produit contient plusieurs types de cellules d'origine allogénique et d'origine autologue, sélectionnez par défaut « allogénique ».

### 3.2.2 Utilisation de matière(s) première(s) d'origine animale

Par matière première, toute substance utilisée pour la fabrication ou l'extraction de la ou des substances actives mais dont cette substance active n'est pas directement dérivée, comme les réactifs, les milieux de culture, le sérum de veau foetal, les additifs, les tampons utilisés en chromatographie.

Indiquez si le procédé de fabrication fait appel ou non à une matière première d'origine animale en sélectionnant « oui » ou « non » dans le menu déroulant.

### 3.2.3 Nombre de modification(s) substantielle(s) dans le procédé de fabrication

Indiquez le nombre de modification(s) substantielles réalisées dans le procédé de fabrication dans le champ « Nombre de modification(s) substantielle(s) dans le procédé de fabrication ».

Une modification est considérée comme substantielle si elle entraîne une modification des propriétés biologiques initiales des cellules ou tissus.

*Les manipulations suivantes ne sont pas considérées comme substantielles (annexe 1 du règlement européen n°1394/2007) : découpage, broyage, façonnage, centrifugation, trempage dans des solutions antibiotiques ou antimicrobiennes, la stérilisation, l'irradiation, la séparation, concentration ou purification de cellules, filtration, lyophilisation, congélation, cryoconservation, vitrification.*

### 3.2.4 Etapes de congélation/décongélation avant administration

Indiquez si un produit du procédé, que ce soit la substance active, un produit intermédiaire ou le produit fini, subit ou non une étape de congélation /décongélation en sélectionnant « oui » ou « non » dans le menu déroulant.

### 3.2.5 Mise à disposition des lots de médicament en l'absence de l'ensemble des résultats des analyses

Indiquez si le produit est libéré ou non avant l'obtention de l'ensemble des résultats du contrôle qualité en sélectionnant « oui » ou « non » dans le menu déroulant.

### 3.2.6 Utilisation d'équipement dédié au produit :

Indiquez si l'équipement utilisé pour la fabrication du produit est dédié ou non en sélectionnant « oui » ou « non » dans le menu déroulant. Cette rubrique concerne les équipements en contact avec le produit.

## 3.3 Bilan d'activité

### 3.3.1 Matières premières

Les informations à saisir dans cette section concernent les unités de tissus/cellules qu'elles soient utilisées comme matière(s) première(s), matière(s) de départ ou produit intermédiaire lorsque le procédé de fabrication est mis en œuvre à partir d'un produit intermédiaire.

Indiquez les nombre d'unités reçues conformes et non conformes, les nombres d'unités importées et exportées (échanges en dehors de l'UE ou de l'EEE) et les nombres d'unités entrées et sorties du territoire national (échanges avec des pays de l'UE ou de l'EEE) dans les champs correspondants. Indiquez le chiffre 0 le cas échéant.

### 3.3.2 Produit fini

Les informations à saisir dans cette section concernent les unités de produit qu'ils soient des produits finis ou des produits intermédiaires.

Par unités cédées, on entend les unités transférées vers un établissement ou un organisme autorisé à exercer des activités portant sur les MTI-pp.

Par unités distribuées, on entend les unités mises à disposition en vue de leur utilisation pour des patients.

Indiquez les nombres d'unités fabriquées, non conformes, détruites, libérées, cédées, distribuées, en stock sur site (en quarantaine et libérées), exportées, importées, sorties et entrées dans les champs correspondants. Indiquez le chiffre 0 le cas échéant.

## 3.4 Bilan des activités sous-traitées

### 3.4.1 Etape(s) de préparation

Si une étape de fabrication est sous-traitée, indiquez le nom du sous-traitant, précisez la nature de l'activité et le nombre d'unités sous-traitées dans les champs correspondants.

Si plusieurs étapes sont sous-traitées, numérotez les noms des sous-traitants et la nature des activités associées au sous-traitant.

Exemple : Si le sous-traitant A réalise l'activité X et le sous-traitant B l'activité Y, indiquez :

Nom des sous-traitants :           1) Sous-traitant A  
  2) Sous-traitant B

Nature des activités :            1) Activité X  
  2) Activité Y

### 3.4.2 Contrôle qualité

Si un test de contrôle qualité est sous-traité, indiquez le nom du sous-traitant, précisez la nature de l'activité et le nombre d'unités sous-traitées dans les champs correspondants.

Si plusieurs étapes sont sous-traitées, numérotez les noms des sous-traitants et la nature des activités associées au sous-traitant de la même manière que celle décrite pour les étapes de préparation.

## 4 Avis

Cette section est destinée à recueillir votre avis général sur le format du rapport d'activité. Vous pouvez faire part de vos commentaires dans les espaces « Commentaires », « Points satisfaisants », « Points à améliorer ».

## Annexe 4 : Fiche d'évaluation du risque (fiche QRM)

Risque intrinsèque	Score
<b>Complexité du site</b>	
Nombre de procédés > x	
Utilisation d'équipements non dédiés	
ETP qualité / ETP total	
Etablissement agissant comme <i>Contract Manufacture Organization</i>	
Nombre de sous-traitants > x	
Importation de tissus et cellules	
Importations de MTI	
<b>Total</b>	

<b>Complexité du procédé</b>	
Nombre de manipulations substantielles > x	
Congélation avant distribution	
Libération dérogatoire	
<b>Complexité du produit</b>	
<b>- Critères applicables à l'ensemble des MTI</b>	
Phase III / AMM	
Composants structuraux	
Molécules biologiquement actives	
Voie systémique	
<b>- Critères spécifiques aux médicaments contenant des cellules</b>	
Origine allogénique	
Produit contenant des cellules immunitaires	
Produit contenant des cellules souches/progénérateurs	
<b>- Critères spécifiques aux médicaments de thérapie génique in-vivo</b>	
Thérapie génique in-vivo	
<b>Total</b>	

<b>Niveau de risque intrinsèque</b>	
<b>Confirmation par l'inspecteur</b>	

<b>Commentaires</b>

<b>Risque de non-conformités</b>	
Nombre d'écarts critiques	
Nombre d'écarts majeurs	
Nombre d'écarts majeurs réitérés	
Nombre d'écarts réitérés	
Nombre d'écarts totaux	

<b>Niveau de risque de non-conformités</b>	
<b>Confirmation par l'inspecteur</b>	

<b>Commentaires</b>	
<b>Evènement non prévisible</b>	
(Modification d'autorisation, rappel de lots, pharmacovigilance...)	

<b>Risque global</b>	
<b>Niveau de risque global</b>	

<b>Fréquence d'inspection</b>	
-------------------------------	--

<b>Recommandations prochaine inspection</b>	
Nombre d'inspecteurs	
Durée de l'inspection en jours	
Expertise nécessaire	
Inopinée	
Domaines à traiter spécifiquement	

## Annexe 5 : Rappels réglementaires

### Chapitre 1 : Introduction : Système Qualité Pharmaceutique

- Des délais d'enregistrement, de traitement et de clôture des anomalies doivent être définis. Ces dernières doivent faire l'objet d'investigations et de recherches d'impact sur la qualité du produit. [BPF MTI 1.24 \(vii\)](#)
- La mise en place des CAPA doit respecter des délais définis par rapport au niveau de criticité des non-conformités. Leur traçabilité doit être assurée. [BPF MTI 1.24 \(vii\)](#)
- Les changements planifiés doivent être évalués et approuvés avant d'être mis en œuvre et doivent faire l'objet d'une analyse de leurs impacts une fois implémentés. [BPF MTI 1.24 \(vi\)](#)

### Chapitre 3 : Personnel

- Chaque membre du personnel doit suivre une formation aux BPF et une formation initiale et périodique relatives aux tâches qui lui sont assignées. [BPF MTI 1.24 \(i\)](#), [3.12](#)
- Le personnel travaillant en salle propre doit recevoir une formation sur la fabrication aseptique et l'habillage requis pour l'entrée en ZAC et les compétences du personnel travaillant doivent être évaluées au moins une fois par an. [BPF MTI 3.14](#)
- Le personnel impliqué dans les procédés de fabrication aseptique doit participer à un test de simulation aseptique de procédé avant de réaliser des opérations de routine. [BPF MTI 3.15](#), [9.64](#)
- Une surveillance microbiologique des opérateurs travaillant en grade A doit être réalisée après les opérations critiques du procédé et un système de disqualification basé sur les résultats microbiologiques doit être mis en place. Le personnel disqualifié devra être réhabilité avant de reprendre des activités de production aseptique. [BPF MTI 3.16](#)

### Chapitre 4 Locaux :

- La reclassification des zones et dispositifs à atmosphère contrôlée doit être réalisée une fois par an. Elle peut être allongée sur la base d'une analyse de risque et des résultats issus du système de surveillance en place. [BPF MTI 10.12](#)
- Les emplacements des prélèvements pour la surveillance environnementale doivent être déterminés sur la base d'une analyse de risque et des résultats obtenus lors de la qualification des locaux. [BPF MTI 4.45](#)
- La fréquence des contrôles, le nombre d'échantillons, leur volume et les seuils d'alerte doivent être définis en fonction du risque. [BPF MTI 4.45](#)
- Le contrôle particulière doit être réalisé en continu durant les étapes critiques dans les zones de classe A, durant les opérations critiques dans les zones de classe B et sur la base d'une analyse de risque dans les zones de classe C et D. Le contrôle microbiologique doit être continu durant les opérations critiques où le produit est exposé à l'environnement. [BPF MTI 4.51](#), [4.52](#), [4.58](#)
- Les mesures des particules en suspension pour la qualification des zones et dispositifs à atmosphère contrôlée doit être réalisée au repos et en activité. [BPF MTI 4.39](#)
- Les locaux et les équipements doivent être qualifiés [BPF MTI 5.15](#), [BPF MTI 10.10](#)

### Chapitre 6 : Documentation

- Les documents doivent être clairs et suffisamment détaillés. Ils doivent être approuvés, signés et datés par une personne autorisée et la date de mise en application doit être définie. [BPF MTI 6.10](#), [6.19](#)

### Chapitre 9 : Production

- La validation d'un procédé de fabrication aseptique requiert la réalisation de 3 MPT consécutifs donnant des résultats conformes. [BPF MTI 9.61](#)
- Les MPT doivent être répétés et la périodicité doit être déterminée sur la base d'une évaluation du risque mais doit généralement être inférieure à 6 mois. [BPF MTI 9.62](#)
- Un test de fertilité doit être pratiqué sur les milieux de culture utilisés pour le MPT. [Pharmacopée européenne 2.6.1](#)
- Les procédures de bionettoyage doivent être validées [BPF MTI 10.28](#)
- Les désinfectants employés doivent être utilisés en alternance et doivent être stériles dans les environnements de classe A et B. [BPF MTI 4.42](#)
- Le matériel doit être stérilisé avant l'entrée en ZAC, y compris les documents [BPF MTI 9.50, 9.51](#)

#### **Chapitre 10 : Qualification et validation**

- Les méthodes analytiques doivent être validés avant la demande d'AMM [BPF MTI 10.49](#)
- Concernant les MTI expérimentaux :
  - o Les tests de stérilité, et d'une façon générale, les tests destinés à garantir la sécurité du patient, doivent être validés avant une première administration du produit à l'homme ;
  - o Au cours du développement, l'adéquation des méthodes (autres que pour les tests liés à la sécurité du patient) doit être établie ;
  - o Les tests d'activité, de stabilité et libératoires doivent être validés avant le début de l'essai clinique pivot. [BPF MTI 10.50](#)

#### **Chapitre 12 : Contrôle qualité**

- Les méthodes des tests de stérilité et fertilité doivent être validées. [BPF MTI 10.48, 10.49](#)
- La méthode d'échantillonnage doit faire l'objet d'une procédure incluant notamment le nombre d'échantillons à prélever et son rationnel et les conditions de stockage. [BPF MTI 12.16](#)
- Une inspection visuelle des produits finis dans leur contenant doit être réalisée. [BPF MTI 9.85](#)

## **RESUME :**

Les médicaments de thérapie innovante (MTI) sont au cœur d'enjeux majeurs sur le plan thérapeutique comme sur les plans technique et réglementaire. Ces nouvelles thérapies se distinguent des médicaments chimiques et biologiques traditionnels de par leur nature et leur origine humaine, ainsi que le caractère novateur de leurs procédés de fabrication. Par conséquent, les autorités de santé doivent ajuster leurs méthodologies de surveillance et de contrôle. Ce travail de thèse a eu pour objectifs d'adapter les mesures d'évaluation du risque des activités de fabrication de MTI pour la priorisation des inspections par l'ANSM et de développer les mesures de communication du risque vers les inspecteurs et les opérateurs. Dans une première partie, un état des lieux des caractéristiques des MTI, leur cadre réglementaire, le processus d'inspection des établissements par l'ANSM sont présentés.

La méthodologie mise en œuvre pour l'élaboration de l'outil d'évaluation du risque s'appuie sur les recommandations de l'agence européenne du médicament et du PIC/S. Le niveau de risque global est décomposé en risque intrinsèque, lié à l'activité et aux produits, ainsi qu'en risque de non-conformité, lié aux résultats des inspections. Les facteurs de risque intrinsèque spécifiques des MTI ont été déterminés à la suite d'une étude de la littérature scientifique et technico-réglementaire. Un format de rapport annuel d'activité, de portée réglementaire, a ensuite été élaboré afin de recueillir les données des fabricants de MTI-pp et des établissements de santé fabriquant des MTI expérimentaux.

Les mesures de communication du risque reposent sur la réalisation d'une synthèse des rapports d'inspection des établissements. Des insuffisances de pratiques sont mises en évidence principalement dans la surveillance environnementale des zones de production, dans la maîtrise des procédés aseptiques et dans la prévention des contaminations. Cette synthèse a permis de développer des rappels réglementaires spécifiques en lien avec le nouveau référentiel des bonnes pratiques de fabrication des MTI.

Ce travail montre que, particulièrement dans le cas des thérapies innovantes, les approches de contrôle et de communication du risque par les autorités de santé sont complémentaires et nécessitent d'être adaptées de façon régulière.

**MOTS CLES :** ANSM, médicaments de thérapie innovante, gestion du risque, inspection

## **LABORATOIRE DE RATTACHEMENT :**

UMR-8612 - Institut Galien Paris-Sud

Faculté de Pharmacie

5, rue Jean-Baptiste Clément

92296 CHATENAY-MALABRY CEDEX