

Direction de l'inspection
Pôle inspection des produits biologiques 1

Guide d'aide à la saisie des données

Rapport d'activités MTI-pp, MTI expérimentaux

1 Généralités

Les établissements autorisés selon les dispositions des articles L. 4211-9-1 et L. 4211-9-2 du code de la santé publique (CSP) doivent transmettre à l'ANSM un rapport d'activité annuel conformément aux articles R. 4211-47 et R 4211-62 de ce même code. Le rapport d'activité annuel d'établissement est matérialisé par un questionnaire à remplir en ligne. A la fin de ce questionnaire, vous pourrez éditer et enregistrer un document PDF reprenant l'ensemble des données transmises.

1.1 Plateforme

Le rapport d'activité est à renseigner sur la plateforme www.demarches-simplifiees.fr. Un lien personnalisé vous est transmis par l'ANSM. Cette démarche nécessite la création d'un compte (adresse courriel et mot de passe).

1.2 Navigation et saisie des données

Le formulaire se décompose en deux grandes parties : une partie relative aux informations concernant l'établissement et une partie relative aux informations concernant les produits.

La partie relative aux informations concernant les produits est à renseigner pour chaque produit (autant de pages à compléter que de produits).

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 « autres informations utiles à l'ANSM, l'ABM, ou l'ARS » 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 en indiquant « RA MTI » en objet.

2 Informations relatives à l'établissement

2.1 Renseignements administratifs : informations déclarant et informations établissement

Indiquez le numéro SIRET de l'établissement, les informations de l'établissement sont remplies automatiquement avec les données de l'INSEE.

Indiquez le nom, l'adresse, le code postale, la ville de l'établissement ou l'organisme autorisé et le cas échéant du site de l'établissement.

Indiquez les noms, prénoms et courriel de la personne responsable, de la personne responsable intérimaire, du responsable des activités (le cas échéant), et responsable des activités intérimaire (le cas échéant).

Indiquez « NA » (non applicable) pour les champs qui ne concernent pas votre établissement.

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

a. Nature des activités MTI réalisées

Indiquer si votre établissement réalise ou non chacune des activités mentionnées en sélectionnant « oui » ou « non ». Il est à noter que les activités mentionnées ici sont les activités concernant uniquement les MTI et non les activités concernant les matières de départ tels que les tissus ou les cellules.

b. Autre(s) activité(s)

Le cas échéant, précisez si d'autres activités ont lieu dans cet établissement : activités de préparation, conservation, distribution, cession de tissus ou de préparations de thérapie cellulaire (L.1243-2 du CSP), l'utilisation de tissus et de leurs dérivés ou de cellules à des fins scientifiques, des activités réalisées pour le compte d'un donneur d'ordre concernant des tissus, des cellules et leurs dérivés, des MTI ou autres (préciser le cas échéant).

Si la réponse aux items précités est « oui », préciser si ces activités ont lieu dans les mêmes locaux que les activités MTI ou dans des locaux différents.

c. 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. La gestion de la qualité se définit ici par le management de la qualité au sein de l'équipe et ne concerne donc pas l'activité des laboratoires de contrôle de la qualité.

d. Organigramme à joindre

Un bouton permet de joindre l'organigramme détaillé des fonctions associées aux activités MTI. Le fichier ne doit pas dépasser 200 Mo.

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

Décrivez les modifications telles que prévues aux articles R.4211-45 et R.4211-60 du CSP (modifications autres que les modifications substantielles et déclaratives).

4 Informations relatives à la fabrication des produits

La partie relative aux informations concernant les produits se présente sous forme de volet (un produit par volet).

4.1 Informations relatives au produit

a. Classe

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

b. Numéro autorisation du médicament / dossier de médicament expérimental

Indiquez le numéro d'autorisation du produit ou le numéro du dossier de médicament expérimental. Il peut exister plusieurs formats au numéro d'autorisation tels que : MTI-PPXXX, ou pour un médicament expérimental (pp ou non) le numéro d'identification de l'essai clinique (numéro EudraCT).

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.

c. Désignation du produit

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

d. 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) ».

e. Cadre

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

f. 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 tissulaire, médicament combiné de thérapie innovante) à l'aide du menu déroulant.

g. Mode d'action

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).

h. Conditions de conservation du produit fini

Sélectionnez la condition de conservation du MTI à l'étape de produit fini. La condition de température la plus proche de la liste doit être sélectionnée (<-140°C, -80°C, -20°C, +4°C, température ambiante, +37°C).

i. 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.

j. 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.

k. 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.

l. Présence de composant(s) biologiquement actif(s) dans le produit fini

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

m. Présence de résidus nocifs

Il s'agit des résidus qui ont été identifiés comme nocifs dans le dossier d'autorisation du produit, ou qui sont susceptibles de contenir les produits suivants : 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 ».

4.2 Informations relatives au procédé de fabrication

a. Origine matière(s) de départ pour la fabrication d'un MTI ou d'un MTI-pp

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, autologue ou xénogénique 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 ».

b. Utilisation de matière(s) première(s) d'origine animale

Par matière première, on entend ici toute substance utilisée pour la fabrication ou l'extraction de la (ou des) substance(s) active(s) mais dont cette substance active n'est pas directement dérivée. Il peut s'agir par exemple de réactifs, de milieux de culture, de sérum de veau foetal, d'additifs, de 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.

c. Nombre de manipulation(s) substantielle(s) dans le procédé de fabrication

Indiquez le nombre de manipulation(s) substantielles réalisées dans le procédé de fabrication dans le champ « Nombre de manipulation(s) substantielle(s) dans le procédé de fabrication ». Si une même manipulation substantielle est réalisée n fois, elle doit être comptée n fois dans la somme finale.

Exemple : si mon procédé fait intervenir 3 amplifications (qui est une manipulation substantielle), le nombre de manipulation substantielle à renseigner est de 3.

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

NB : Les manipulations suivantes ne sont pas considérées comme substantielles (annexe 1 du règlement européen n°1394/2007/CE) : 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.

d. 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.

e. 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.

f. 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.

g. 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 tous les équipements qui entrent en contact avec le produit.

4.3 Bilan d'activité

a. 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 nombres d'unités reçues conformes et non conformes, les nombres d'unités importées et exportées (échanges en dehors de l'UE ou de l'EEE) (hors MTI-pp disposant d'une autorisation au titre de l'article L.5121-1 17° du CSP du produit fini et les nombres d'unités entrantes et sortantes 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.

b. Produit fini

Les informations à saisir dans cette section concernent les unités de produits qu'ils soient des produits finis ou des produits intermédiaires isolés. Le nombre de MTI à indiquer correspond à l'ensemble des unités de MTI produites.

Par nombre d'unités non conformes, on entend les unités produites qui sont hors des spécifications relatives au produit fini.

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.

c. Bilan des activités sous-traitées

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

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

4 Commentaires

Cet espace est consacré à toutes les informations qui pourraient être utiles pour l'ANSM, l'ABM ou l'ARS.