

Annexe 1 Synthèse des inspections

Béatrice PANTERNE & Adrien CHOLLET
Direction de l'Inspection (DI)

Synthèse inspections MTI

- ◆ Synthèse des inspections impliquant des établissements pharmaceutiques publics (L.5124-9-1) ou privés (L.5124-3), ainsi que des établissements de santé (L.4211-9-1 & -2) qui préparent des médicaments de thérapie innovante (MTI), des médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement (MTI-pp) ou expérimentaux (MTI-exp).
- ◆ Répondent aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) partie IV.
- ◆ Inspections entre mai 2019 (sortie des nouvelles BPF) et décembre 2021, concernant le champ de la fabrication.
- ◆ Présentation :
 - des écarts d'inspection
 - des risques identifiés
 - des références citées

Application des BPF partie IV

Les activités concernant les MTI PP/MTI-PP exp doivent être réalisées en conformité avec les exigences de la **partie IV des BPF**, en y incluant des adaptations de terminologie (personne responsable, autorisation de MTI PP, par exemple) et l'ajout d'une obligation de traçabilité allant du prélèvement de tissus ou de cellules à l'administration du MTI PP à un patient.

► Article R4211-37 (MTI PP)

La personne responsable est chargée :

2° De veiller à la mise en place, à l'évaluation et à l'actualisation du système d'assurance de la qualité dans le respect des règles de bonnes pratiques prévues au troisième alinéa de [l'article L. 5121-5](#).

► Article L5121-5

La préparation, la conservation, la distribution et la cession des médicaments de thérapie innovante mentionnés au 17° de l'article L. 5121-1 doivent être réalisées en conformité avec les bonnes pratiques mentionnées au premier alinéa du présent article ou avec des bonnes pratiques dont les principes sont définis par décision de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, après avis du directeur général de l'Agence de la biomédecine, lorsque ces bonnes pratiques concernent des médicaments de thérapie cellulaire somatique, des produits issus de l'ingénierie tissulaire ou des médicaments combinés de thérapie innovante.

► Décision du 6 mai 2019 modifiant la décision du 29 décembre 2015 relative aux bonnes pratiques de fabrication des médicaments

Article 2 : Les principes de bonnes pratiques de fabrication spécifiques aux médicaments de thérapie innovante sont définis en conformité avec le guide des bonnes pratiques de fabrication spécifiques aux médicaments de thérapie innovante annexé à la présente décision. Ces dispositions sont introduites dans une nouvelle partie IV intitulée « Bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments de thérapie innovante » insérée dans le guide mentionné à l'article 1.

ansm

3

Inspections MTI 2019, 2020 & 2021

23 inspections :

En 2019 :

- 2 établissements pharmaceutiques privés
- 2 établissements de santé / hôpitaux (MTI-pp)
- 2 établissements pharmaceutiques publics

En 2020 :

- 4 établissements pharmaceutiques privés
- 2 établissements de santé (MTI-pp)
- 1 établissement de santé (MTI-exp)

En 2021 :

- 4 établissements pharmaceutiques privés
- 1 établissement de santé (MTI-exp)
- 3 établissements de santé (MTI-pp)
- 2 établissements pharmaceutiques publics

ansm

4

Rappels : écarts durant l'inspection

- ◆ **Ecart** : toute non-conformité par rapport à un texte opposable.
 - **Ecart critique** : écart qui a provoqué ou peut entraîner un risque important de fabriquer un produit nocif pour le patient traité.
 - **Ecart majeur** : écart non critique mais
 - ✓ qui a provoqué ou peut entraîner la fabrication d'un produit non conforme à l'autorisation des activités et des produits de l'établissement) ;
 - ✓ ou qui indique une divergence majeure par rapport aux BPF ;
 - ✓ ou qui indique la non mise en œuvre de procédures satisfaisantes pour la libération des lots, ou qui indique la non-exécution de ses obligations légales par la personne responsable (ou du responsable des activités le cas échéant).
 - **Autre Ecart** : écart qui ne peut être classé comme critique ou majeur mais qui indique une divergence par rapport aux référentiels en vigueur.
- ◆ **Remarque** : toute autre observation en l'absence de textes opposables ou sur la base d'un référentiel métier.

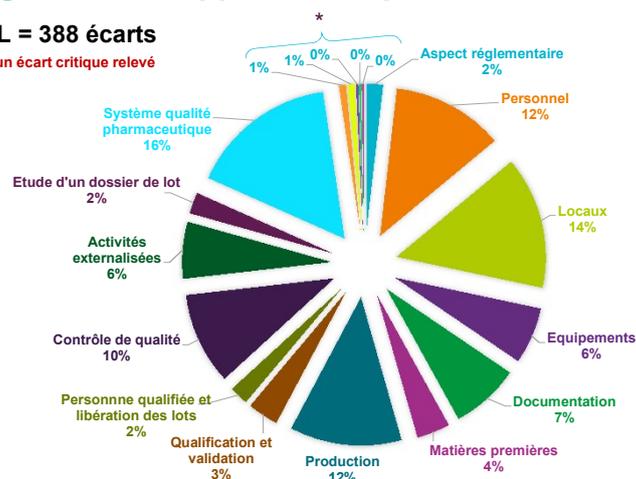
ansm

5

Répartition des écarts (majeurs et autres) suivant les catégories des rapports d'inspection

TOTAL = 388 écarts

➔ aucun écart critique relevé



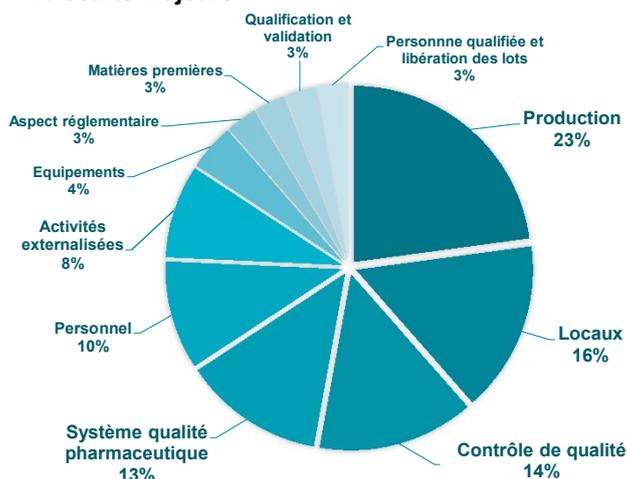
* : systèmes informatisés, traitement d'air (1%) ; transport, approche fondée sur le risque, défauts qualité et rappels (0%)

ansm

6

Répartitions des écarts majeurs

TOTAL = 70 écarts majeurs



ansm

7

Rappels : risques identifiables

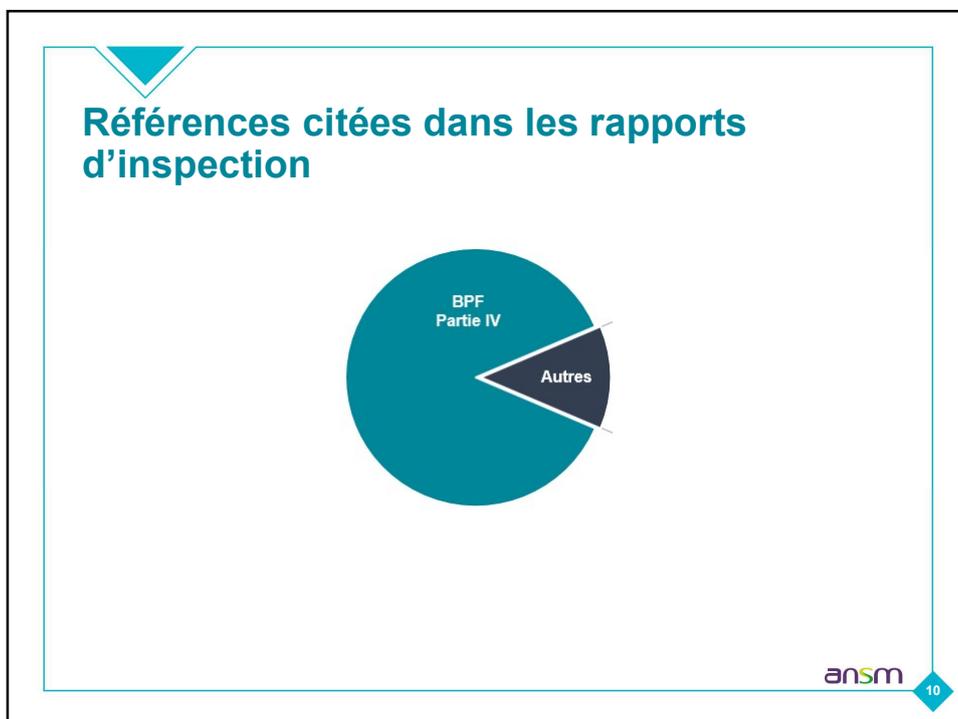
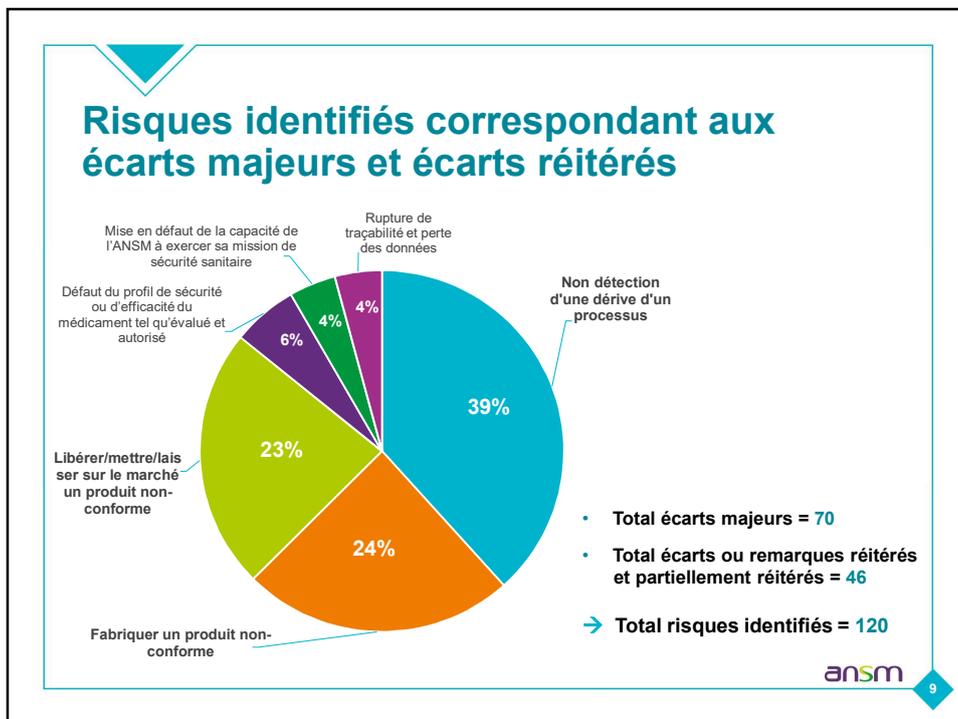
Chaque non-conformité relevée au cours de l'inspection peut être associée à un ou des risques identifiables. Néanmoins, afin que l'identification des risques demeure pertinente, seuls les risques prépondérants sont notifiés (écarts majeurs et réitérés*).

N°	Nature	Définition
A	Fabriquer un produit non-conforme	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)
B	Libérer/mettre/laisser sur le marché 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)
C	Défaut du profil de sécurité ou d'efficacité du médicament tel qu'évalué et autorisé	Absence ou défaut d'un système ou processus visant à maintenir valide ou à réévaluer le profil de sécurité ou d'efficacité d'un médicament
D	Perte de chance	Toute situation pouvant être à l'origine d'une non-conformité et/ou du refus du produit pouvant entraîner une perte de chance pour le receveur
E	Mise en défaut de la capacité de l'ANSM à exercer sa mission de sécurité sanitaire	Absence ou défaut d'information relatif à des documents prévus par la réglementation
F	Non détection d'une dérive d'un processus	Absence ou défaut des outils de surveillance de processus
G	Rupture de traçabilité et perte des données	Absence ou défaut d'information relatif aux processus mis en œuvre

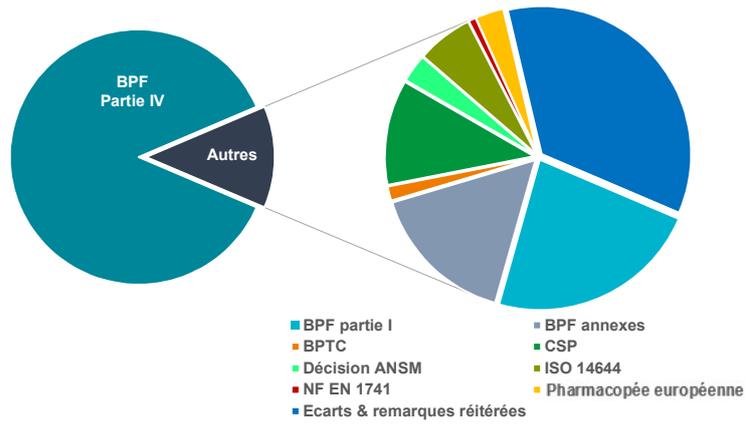
* Ecart ou remarques réitérés : non conformités déjà mentionnées lors de la dernière inspection

ansm

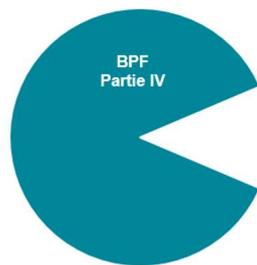
8



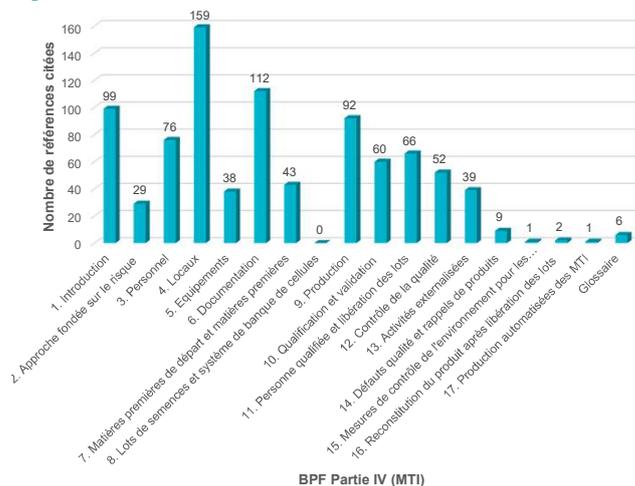
Références citées dans les rapports d'inspection



Références citées dans les rapports d'inspection



Références citées dans les rapports d'inspection



BPF Partie IV (MTI)

ansm

13

Présentation des écarts fréquents et marquants relevés en inspection

→ Présentation des chapitres des BPF Partie IV, ainsi que les références des écarts cités en inspection qui y sont associées

ansm

14

99 références et 15 écarts majeurs associés aux...

BPF Partie IV 1. Introduction

Tous les rapports d'inspections possèdent au moins un écart faisant référence au système qualité pharmaceutique : « ensemble des dispositions prises pour garantir que les médicaments sont de la qualité requise [...] ».

- ◆ Manquement dans un formulaire ou une procédure, une carence dans le système de veille réglementaire.
- ◆ La gestion et le traitement des modifications, déviations, dérogations, réclamations et non-conformités.

1.24. (i) [Le personnel est correctement formé et les responsabilités sont clairement attribuées]

1.24. (vii) [les défauts qualité et les déviations du procédé sont identifiés dès que possible, leurs causes sont investiguées, et les mesures correctives et/ou préventives appropriées sont prises]

1.25. [Le fabricant doit mener des auto-inspections dans le cadre du système qualité pharmaceutique]

Aspects réglementaires

- ◆ Fréquence de soumission du rapport de sécurité MTIpp non respectée
- ◆ Déviances sur les conditions d'autorisation des produits (stabilité, demande des autorités concernant la sécurité microbiologique), toutefois utilisation dans un contexte ratio B/R favorable.

ansm

15

29 références et 4 écarts majeurs associés aux...

BPF Partie IV 2. Approche fondée sur le risque

◆ Ecart concernant la gestion et l'analyse du risque.

2.42. [il est acceptable de remplacer le test de contamination particulière par un **test d'aspect** (de couleur par exemple), sous réserve de la mise en place de dispositions alternatives comme des contrôles de particules issues des matières (par exemple la filtration des solutions de matières premières) et des équipements utilisés pour la fabrication, ou la vérification de la capacité du procédé de fabrication à générer des produits à faible teneur en particules (simulation à partir d'échantillons sans cellules)].

ansm

16

76 références et 12 écarts majeurs associés aux...

BPF Partie IV 3. Personnel

◆ Beaucoup de références et d'écarts concernant la formation et l'habilitation du personnel

- ▶ Habilitation pour l'entrée en ZAC
- ▶ Habilitation aux activités de certification des lots MTI
- ▶ Conditions de réalisation du contrôle visuel

3.12. [Tout le personnel reçoit une **formation sur les principes des BPF** qui le concernent ainsi qu'une formation initiale et continue adaptée à ses tâches].

3.15. [Avant de participer à des opérations de fabrication aseptique de routine, le personnel doit réussir un **test de simulation du procédé de fabrication**. Une formation concernant les **exigences vestimentaires** est également nécessaire].

3.19. [La formation peut être assurée en interne. L'efficacité des formations doit être **évaluée régulièrement**. Des **enregistrements** des formations doivent être tenus].

ansm

17

159 références et 17 écarts majeurs liés aux...

BPF Partie IV 4. Locaux

Chapitre des BPF Partie IV le plus référencé dans les rapports d'inspection.

◆ Une majorité d'écarts concernant les zones de production et notamment la surveillance de l'environnement :

- ▶ Maîtrise des contaminations
- ▶ Circulation des flux d'air
- ▶ Seuils d'alerte des particules dans les ZAC
- ▶ Gestion et traitement des déviations

4.43. [Les **programmes de surveillance de l'environnement** doivent comporter les éléments suivants : la contamination par des particules viables/non viables, les différentiels de pression et, lorsque le procédé le requiert, la température et l'humidité relative.]

4.44. [Les **points de surveillance** doivent être déterminés en fonction des risques et des résultats obtenus lors de la qualification des locaux.]

4.48. [Des **seuils d'alerte et d'action** appropriés doivent être définis.]

4.58. [Une **surveillance continue** est requise durant les opérations critiques [...] est également nécessaire en dehors des phases de production en fonction des risques.]

4.62. [La **séparation adéquate des zones de travail** joue un rôle important dans la prévention des contaminations.]

ansm

18

38 références et 6 écarts majeurs associés aux...

BPF Partie IV 5. Equipements

- ◆ La qualification du poste de sécurité microbiologique (PSM)
- ◆ L'entretien, la surveillance et les tests d'intégrité des filtres
- ◆ Le nettoyage du matériel

5.10. [Le matériel de production et de contrôle doit être adapté à l'usage prévu et ne doit présenter aucun risque pour les produits. Les surfaces des équipements de production en contact avec les produits ne doivent pas réagir avec ceux-ci, ni les absorber, ni libérer d'impuretés, dans la mesure où la qualité pourrait en être affectée.]

5.17. (ii) [Les filtres doivent être correctement qualifiés et entretenus, et remplacés à intervalles appropriés (définis en fonction de la criticité du filtre). La qualification peut être effectuée par le fabricant ou par le fournisseur/fabricant du filtre. Lors de son remplacement, le filtre doit être soumis à un test d'intégrité].

5.18. [Le nettoyage et le stockage du matériel doivent être adaptés pour éviter les contaminations. Des produits nettoyants à usage unique doivent être utilisés lorsque cela est possible. Les procédures de nettoyage/décontamination appliquées aux équipements non dédiés et en contact avec les produits doivent être validées.]

ansm

19

112 références et 12 écarts majeurs associés aux...

BPF Partie IV 6. Documentation

Écarts récurrents concernant :

- ◆ Les procédures de gestion des déviations et de non-conformités (écarts souvent majeurs)
- ◆ La traçabilité
- ◆ La conformité des dossiers de lot.

6.10. [...] [Il convient également de **conserver les enregistrements** nécessaires à la traçabilité.]

6.14. [Le contenu des documents **ne doit pas être ambigu.**]

6.28. (vii) [Les politiques et procédures doivent être correctement documentées pour être appliquées par le fabricant dans le but de préserver la qualité du produit, notamment les investigations relatives aux déviations et non-conformités.]

ansm

20

43 références et 10 écarts majeurs associés aux...

BPF Partie IV 7. Matières premières

◆ Libération des matières premières

7.20 & 7.29. [Seules doivent être utilisées les matières premières (de départ) qui ont été libérées par la personne responsable du contrôle de la qualité.]

◆ Emplacement et stockage des matières premières

7.18. [Les matières premières conservées dans la zone de stockage doivent être **correctement étiquetées**. Les étiquettes destinées aux matières premières critiques doivent comporter au moins les informations suivantes : la *désignation du produit et la référence interne (le cas échéant)* ; un *numéro de lot attribué à la réception* ; les *conditions de stockage* ; le *statut de la matière première (par exemple, en quarantaine, en cours d'analyse, libéré, rejeté)* ; une *date limite d'utilisation ou une date après laquelle un nouveau contrôle s'impose.*]

7.19. [En cas d'utilisation de systèmes de stockage totalement informatisés, l'ensemble des informations détaillées ci-dessus ne doit pas nécessairement apparaître en clair sur l'étiquette. L'utilisation de systèmes automatisés (par exemple, des codes-barres) est autorisée.]

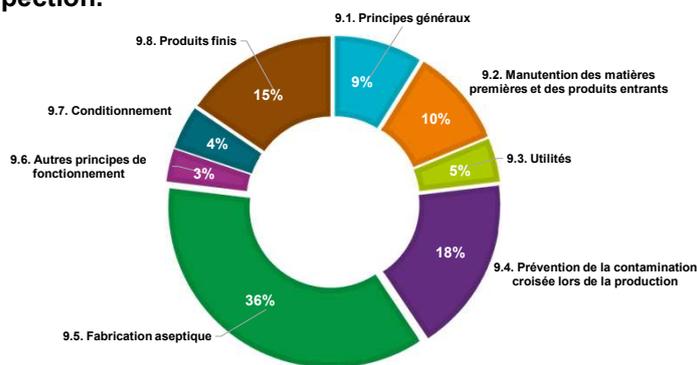
ansm

21

92 références et 21 écarts majeurs associés aux...

BPF IV Partie IV 9. Production

Chapitre des BPF Partie IV très référencé mais surtout incluant la plus grande quantité d'écarts majeurs dans les rapports d'inspection.



Répartitions des références BPF Partie IV 9. Production

ansm

22

92 références et 21 écarts majeurs associés aux...

BPF IV Partie IV 9. Production

◆ Ecarts concernant la prévention de la contamination croisée lors de la production, notamment le nettoyage du matériel, ainsi que les produits utilisés.

9.35. (vi) Il convient de prendre des mesures adaptées aux risques identifiés pour éviter une contamination croisée. Les mesures pouvant être envisagées afin d'éviter une contamination croisée incluent notamment des procédures de nettoyage adéquates.

◆ La validation des procédés aseptiques

- ▶ Entièrement du milieu utilisé pour la simulation n'est pas incubé (incubation uniquement de la fraction représentative du produit fini)

9.55. La validation du procédé aseptique doit inclure un **test de simulation du procédé**.

9.65. Un test de simulation aseptique du procédé doit également être réalisé en cas de **modification importante du procédé**. Dans ce cas, trois essais sont requis.

◆ Beaucoup d'écarts majeurs concernant les produits finis, notamment le contrôle individuel des produits à usage parentéral (flacons, seringues)

9.85. Les produits à usage parentéral doivent subir un **contrôle individuel** destiné à détecter tout corps étranger ou autre défaut. Lorsque ce contrôle est effectué visuellement, il doit être fait dans des conditions appropriées de lumière et d'arrière-plan préalablement déterminées.

ansm

23

60 références et 11 écarts majeurs associés aux...

BPF IV Partie IV 10. Qualification et validation

◆ Ecarts concernant la (re)qualification du PSM, de la ZAC et de certains équipements.

10.10. [Les locaux et les équipements utilisés pour la fabrication des MTI doivent être qualifiés. Lors de la qualification des locaux et des équipements, il est établi que ceux-ci sont adaptés aux opérations prévues.]

10.14. (c) [Concernant les MTI expérimentaux, à minima le système de traitement d'air et les locaux sont qualifiés et adaptés pour permettre de contrôler de façon adéquate le risque de contamination par des particules viables et non viables.]

ansm

24

66 références et 11 écarts majeurs associés aux...

BPF Partie IV 11. Personne qualifiée et libération des lots

◆ Ecarts concernant la formation, l'habilitation et le processus à la certification des lots de MTI

- ▶ Parcours non définis, enregistrements et procédures d'habilitation incomplets
- ▶ Rôle du promoteur pour la libération des lots non décrit

11.12. [Les PQ responsables des MTI doivent avoir reçu une formation et avoir une expérience adaptées aux caractéristiques spécifiques de ces produits, y compris en matière de biologie cellulaire et tissulaire, de techniques biotechnologiques, de transformation cellulaire, de caractérisation et de titrage de l'activité. Les PQ doivent également avoir une **connaissance approfondie du type de MTI et des étapes de fabrication** pour lesquelles elles engagent leur responsabilité.]

ansm

25

66 références et 11 écarts majeurs associés aux...

BPF Partie IV 11. Personne qualifiée et libération des lots

◆ Responsabilités et modalités de la mise à disposition d'un produit non-conforme lors de la libération des lots

- ▶ Absence d'enregistrement de la mise à disposition acceptée par le médecin
- ▶ Gestion des OOS, incomplète dans les contrats entre fabricants et promoteurs (exemple circuit et support de l'information)

11.53. De façon exceptionnelle, l'administration de cellules/tissus contenus dans un MTI fabriqué à base de cellules/tissus hors spécifications peut être nécessaire pour le patient [...].

11.54. À réception de la demande du médecin prescripteur, le fabricant doit fournir à ce dernier son évaluation des risques et l'informer que le produit hors spécifications est mis à disposition à sa demande. **La confirmation du médecin qui accepte le produit doit être enregistrée par le fabricant.** Dans le cadre d'un essai clinique, le fabricant doit immédiatement informer le promoteur de tels événements. À son tour, **le promoteur doit informer l'autorité compétente concernée [...].**

ansm

26

52 références et 9 écarts majeurs associés aux...

BPF Partie IV 12. Contrôle de la qualité

◆ Écarts concernant les conditions de formation en amont de l'habilitation

12.11. [La personne responsable du contrôle de la qualité doit garantir que les locaux et les équipements dans lesquels se déroulent les opérations de contrôle de la qualité sont appropriés et entretenus dans des conditions adaptées et que le personnel qui travaille sous sa responsabilité est correctement formé].

◆ Le contrôle microbiologique et conditions pré-analytiques

- ▶ Conditions pré-analytique souvent absentes des contrats pour les contrôles réalisés en sous-traitance
- ▶ Evaluation des sous-traitants incomplète

12.12. [La personne responsable du contrôle de la qualité supervise toutes les procédures de contrôle de la qualité. En particulier, elle assume la responsabilité l'approbation des conditions de réalisation des contrôles lorsque ces derniers sont externalisés].

12.16. [Le prélèvement des échantillons doit être effectué et enregistré conformément à des **procédures écrites** qui décrivent la méthode d'échantillonnage, incluant la quantité d'échantillon prélevé, les précautions à prendre, les conditions de stockage, etc].

ansm

27

39 références et 7 écarts majeurs associés aux...

BPF Partie IV 13. Activités externalisées

◆ Écarts concernant la gestion des sous-traitants :

- ▶ Cahier des charges non approuvé pour certains fournisseurs ou sous-traitants réalisant des opérations pharmaceutiques.
- ▶ Exigences réglementaires incomplètes dans les contrats
- ▶ Attribution des responsabilités
- ▶ Audits non réalisés

13.10. [Un contrat écrit doit être établi entre le donneur d'ordre et le sous-traitant (y compris les prestations de conseil) en vue de fixer clairement les obligations de chaque partie. Le cas échéant, le rôle et les responsabilités en cas de détection de défauts qualité doivent être clairement définis dans le contrat, de même que les obligations de traçabilité pour chaque partie.]

13.11. [Avant d'externaliser une activité, le fabricant ou, le promoteur ou le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (« donneur d'ordre ») doit évaluer l'aptitude du sous-traitant à mener à bien les activités externalisées conformément aux termes de l'autorisation de mise sur le marché/autorisation d'essai clinique et aux autres règlements en vigueur, comprenant le respect des BPF.]

ansm

28

Conclusion

- ◆ **Inspections principalement des établissements fabricants de MTI exp & pp**, un seul site fabriquant un MTI avec une AMM centralisée, d'où la quasi absence de points concernant les revues qualité-produit, défauts qualité
- ◆ Une réglementation en place avec des **situations propres à chaque type d'établissement**
- ◆ Les MTI recouvrent des produits de **nature complexe et très différente**, d'où l'application de BPF dédiées avec des exigences adaptées à leur nature (ex MTI à base de cellules autologues)
- ◆ Toutefois, des exigences qui restent encore à consolider pour leur application - Mettre en place des outils, tels que Q&R, informations sur le site de l'ANSM
- ◆ Les principales exigences à renforcer concernent :
 - ▶ La gestion des NC et changements
 - ▶ La maîtrise des locaux
 - ▶ La validation du procédé aseptique
 - ▶ L'habilitation du personnel (parcours de formation à la certification)
 - ▶ La gestion des OOS

ansm

29

ansm
Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

Avertissement

- Lien d'intérêt : personnel salarié de l'ANSM (opérateur de l'État).
- La présente intervention s'inscrit dans un strict respect d'indépendance et d'impartialité de l'ANSM vis à vis des autres intervenants.
- Toute utilisation du matériel présenté, doit être soumise à l'approbation préalable de l'ANSM.

Warning

- Link of interest: employee of ANSM (State operator)
- This speech is made under strict compliance with the independence and impartiality of ANSM as regards other speakers.
- Any further use of this material must be submitted to ANSM prior approval.