



Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

Journées de l'ADLF, Orléans, 13-14 juin 2024

ANSM

Actualités des inspections des lactariums du premier semestre 2024

PALLUY Olivier

Inspecteur

Direction de l'inspection – pôle INS BIO2

13/06/2024



Actualités inspection 2024-2027 : Le règlement SoHO

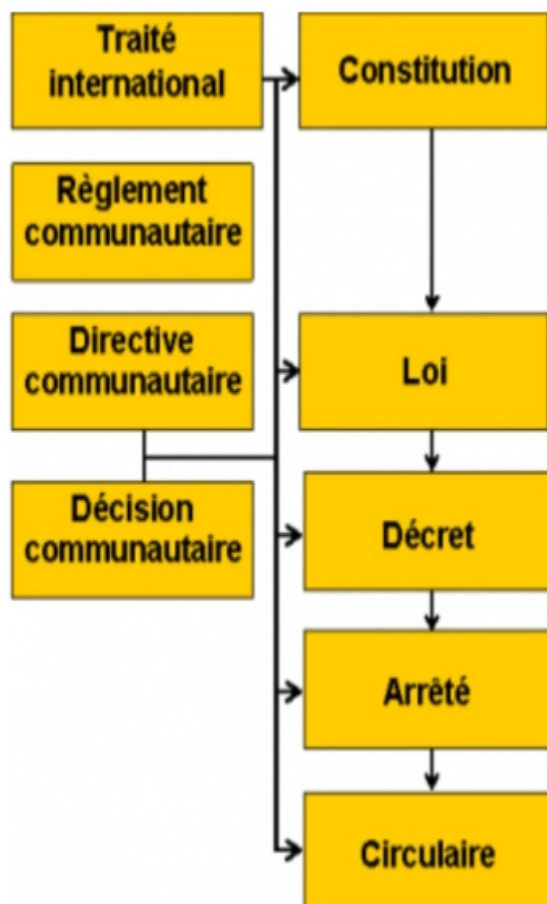
1. Le règlement SoHO

2. Un nouveau système couvrant le cycle de vie du produit

3. Les changements majeurs



1.1 Contexte : statut des règlements européens (rappel)



Les institutions de l'Union européenne

Schéma développé par le Centre d'information Europe Direct de Strasbourg.

CONSEIL EUROPÉEN

Fonction : orientation et impulsion politique
Composition : président du Conseil européen, chefs d'État ou de gouvernement, président de la Commission européenne
Réunion : quatre fois par an à Bruxelles

CONSEIL DES MINISTRES DE L'UE

Fonction : législateur et autorité budgétaire
Composition : réunions thématiques des 28 ministres des États membres
Siège : Bruxelles

COUR DES COMPTES EUROPÉENNE

Fonction : contrôle financier
Siège : Luxembourg



COMMISSION EUROPÉENNE

Fonction : proposition et exécution
Composition : un commissaire par État membre
Siège : Bruxelles

PARLEMENT EUROPÉEN

Fonction : législateur et autorité budgétaire
Composition : 751 députés
Siège : Strasbourg

COUR DE JUSTICE DE L'UNION EUROPÉENNE

Fonction : contrôle la bonne application de la législation européenne
Siège : Luxembourg

1.2 Contexte législatif (rappel)

◆ Principaux points

- **La Commission a relevé 5 lacunes suivantes de la législation actuelle**
- Les patients ne sont pas totalement protégés contre les risques évitables en raison de règles techniques obsolètes;
- Les donneurs de sang, de tissus et de cellules, ainsi que les enfants nés de dons de sperme, d'ovules ou d'embryons, sont exposés à des risques évitables;
- Les EM ont des approches divergentes en matière de surveillance, qui entravent les échanges transfrontaliers de sang, de tissus et de cellules ;
- Le potentiel thérapeutique du sang, des tissus et des cellules transformés ou utilisés sous de nouvelles formes n'est pas pleinement exploité pour les patients;
- Les patients sont vulnérables aux ruptures d'approvisionnement en sang, tissus et en cellules dans l'UE.

La COVID-19 a confirmé/aggravé les problèmes observés

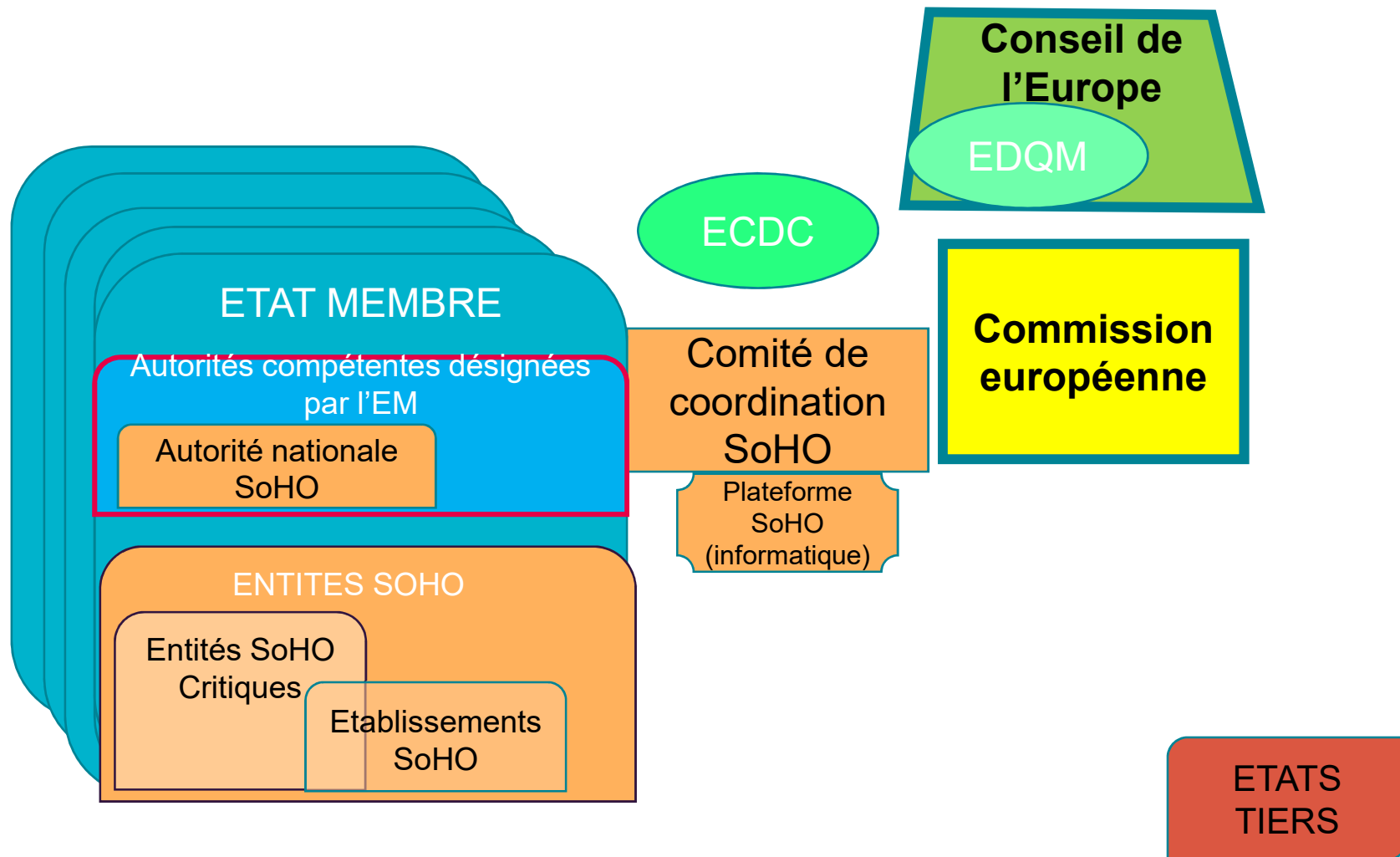
1.3 Le règlement SoHO : architecture du texte

Structure du règlement : 82 considérants et 14 Chapitres subdivisés en 87 articles

Organisation des chapitres

- 1. Dispositions générales §I. : Champs d'application et Définitions (59)
- 2. Structures nationales SoHO : Autorités compétentes §II. Surveillance des SoHO §III., Les entités SoHO §IV., Les établissements SoHO §V.
- 3. Principes SoHO : Protection des donneurs §VI., Protection des receveurs §VII., Continuité d'approvisionnement §VIII.
- 4. Structure de pilotage : Comité de coordination §IX., Action de l'Union §X., Plateforme SoHO de l'UE §XI.
- 5. Procédures de gestion : Protection des données §XI., Procédures d'urgence §XII.
- 6. Gestion de la mise en place : Dispositions transitoires §XIII., Dispositions finales §XIV.

1.4 Schéma des organisations SoHO



Actualités inspection 2024-2027 : Le règlement SoHO

1. Le règlement

2. Un nouveau système couvrant le cycle de vie du lait maternel

3. Les changements majeurs



2.1 Champ d'application du règlement

Extraits §I., art.-2.1 et 2 / 8 : « 1. Le présent règlement s'applique :

- a) *Pour la collecte et le contrôle, aux SoHO et aux SoHO utilisées pour fabriquer des produits réglementés par d'autres actes législatifs de l'Union, et destinées à une application humaine*; [* également pour la recherche présentant des applications humaines]*
- b) *aux donneurs et aux receveurs de SoHO, et à la progéniture issue d'une procréation médicalement assistée;*
- c) *aux activités liées aux SoHO ayant une incidence directe sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité de ces substances*

2. Le présent règlement ne s'applique pas:

- a) *aux organes destinés à la transplantation au sens de l'article 3, points h) et q), de la directive 2010/53/UE;*
- b) ***au lait maternel utilisé exclusivement pour l'alimentation de son propre enfant, sans transformation effectuée par une entité SoHO.*** » (Cf. aussi **Considérant 27** : transformation du lait cru).

2.2 Principales définitions liées aux produits

- ◆ **Substance d'origine humaine** ou «SoHO»: toute substance prélevée du corps humain, qu'elle contienne ou non des cellules et que ces cellules soient vivantes ou non, y compris les préparations à base de SoHO issues de la transformation d'une telle substance (Complément Considérant 8).
- ◆ **SoHO critique** : une SoHO dont l'insuffisance d'approvisionnement entraînera un préjudice grave ou un risque de préjudice grave pour la santé des receveurs ou une interruption majeure de la fabrication de produits régis par d'autres réglementations de l'Union, visées à l'article 2, paragraphe 6, lorsque l'approvisionnement insuffisant de ces produits entraînera un préjudice grave ou un risque de préjudice pour la santé humaine.
- ◆ **Préparation à base de SoHO** : un type de SoHO qui:
 - a) a été soumis à une **transformation** et, le cas échéant, à une ou plusieurs autres activités SoHO visées à l'article 2, paragraphe 1, point c);
 - b) a une indication thérapeutique spécifique; et
 - c) est destiné à l'administration à un receveur de SoHO ou est destiné à être distribué.

Transformation : toute opération intervenant dans le traitement des SoHO, y compris mais sans s'y limiter, le lavage, la mise en forme, la séparation, la décontamination, la stérilisation, le stockage et le conditionnement, à l'exception du traitement préparatoire de SoHO en vue d'une application humaine immédiate lors d'une intervention chirurgicale, sans que les SoHO soient retirées du champ chirurgical avant leur application.

2.3 Principales définitions liées aux organisations

N°33. Entité SoHO : une entité légalement établie dans l'Union qui exerce une ou plusieurs des activités SoHO visées à l'article 2, paragraphe 1, point c)

Activités communes à tous les lactariums	Autres activités
1/ l'enregistrement des donneurs	- l'exportation
2/ la vérification des antécédents des donneurs et leur examen clinique	- l'administration à l'homme
3/ le prélèvement [1+2+3 = collecte]	- l'enregistrement des résultats cliniques
4/ la transformation [Préparation et traitement]	- L'importation
5/ le contrôle de la qualité [CQ+QBD]	le contrôle des donneurs ou des personnes auprès desquelles des SoHO sont prélevées pour un usage autologue ou interrelationnel
6/ le stockage	
7/ la libération	
8/ la distribution [délivrance et distribution]	

2.3 Principales définitions liées aux organisations

- ◆ **N°34 Entité SoHO critique:** *une entité SoHO exerçant des activités qui contribuent à la fourniture de SoHO critiques et dont l'ampleur de ces activités est telle que leur non-exécution ne peut être compensée par les activités d'autres entités SoHO ou par d'autres substances ou produits destinés à des receveurs.*

- ◆ **N°35 Etablissement SoHO:** *une entité SoHO qui exerce l'une des activités SoHO suivantes, en lien avec des SoHO :*
 - *la transformation et le stockage;*
 - *la libération;*
 - *l'importation;*
 - *l'exportation.*

2.2 Quelques autres définitions

◆ Liées au produit

N°39 efficacité des SoHO,

N°55 monographie SoHO de la DEQM

N° 54 code européen unique

◆ Liées aux activités

N° 16 application humaine; N°25 stockage (conservation)

N°38 autorisation relative à la préparation à base de SoHO

N°36 Personne responsable, N°58 résilience de la base des donneurs de SoHO;

N59 autosuffisance européenne

◆ Liées aux suivis cliniques [liés à l'autorisation d'une nouvelle préparation]

N°31 enregistrement des résultats cliniques;

N°32 plan de suivi des résultats cliniques

◆ Liées aux organismes de gestion des entités SoHO

N°41 compendium SoHO

Actualités inspection 2024-2027 : Le règlement SoHO

1. Le règlement

2. Un nouveau système couvrant le cycle de vie du produit

3. Les changements majeurs



3.1 Le comité de coordination

◆ Principales dispositions dans les Considérants 70&71 et chapitre IX

Objet : *Un comité de coordination pour les SoHO (SCB) est établi afin de promouvoir la coordination, entre les États membres, de la mise en œuvre du règlement et des actes délégués et d'exécution adoptés en vertu de celui-ci, et de les aider à assurer cette coordination, ainsi que de faciliter la coopération avec les parties intéressées à cet égard.*

Fonctionnement : *Chaque État membre désigne deux membres permanents et deux suppléants représentant l'autorité nationale SoHO. La Commission copréside les réunions du SCB avec un représentant de l'autorité nationale SoHO d'un État membre, élu par et parmi les représentants des États membres au sein du SCB, et conformément au règlement intérieur du SCB.*

Le SCB délibère en s'efforçant d'atteindre un consensus dans la mesure du possible. Si un consensus ne peut être atteint, le CC délibère et adopte un avis ou d'autres positions au moins à la majorité des deux tiers des voix de tous les États membres. Chaque État membre dispose d'une voix.

Principales missions : Le SCB :

- Rend des avis relatifs à la qualification des SoHO et établit une liste des décisions prises par les États membres et des avis émis par les autorités compétentes en matière de SoHO (compendium = référence pour le statut des produits),
- élabore des Bonnes pratiques,
- est en lien avec les organismes européens en charge d'autres produits (médicaments, DMDIV...)

3.2 L'autorité nationale SoHO et autorités compétentes (AC)

- ◆ Désignation d'une autorité nationale SoHO par Etat membre parmi les autorités compétentes SoHO de cet État ([Considérant 36 et chapitre II](#))

Coordination : échanges avec Commission et autres États membres

- ◆ **Surveillance des entités SoHO par les AC**

Autorisation des préparations à base de SOHO (possibilité d'évaluation conjointe avec d'autres Etats)

Autorisation des établissements

Inspection des établissements et possiblement des entités (possibilité d'inspections conjointes)

Gestion des vigilances avec en particulier des alertes rapides

Vérification des données de la plateforme (enregistrement des entités) et des registres cliniques.

Informations des entités

- ◆ **Caractéristiques des autorités compétentes**

Indépendance, Impartialité et Transparence

Possibilité de délégations à d'autres organismes

3.3 Les entités et les établissements

◆ Les entités => enregistrées sur la Plateforme SoHO de l'UE

Obligations :

- 1/ Enregistrement avant d'exercer (**déclaration accord avec établissement**, auto-évaluation, déclaration des SoHO et des autorisations de préparation)
- 2/ Désignation d'une Personne responsable
- 3/ Mise en place d'un système de management de la qualité
- 4/ Rédaction d'un rapport annuel d'activité (plateforme + publication nationale)
- 5/ Traçabilité (identifications uniques établissement, donneur, produit et receveur)
- 6/ Vigilance (notification, traitement et bilan des effets et événements indésirables graves + « alerte rapide », rôle ECDC)

Si les autorités compétentes le jugent nécessaire, les entités peuvent être inspectées

3.3 Les entités et les établissements

◆ Les établissements

Même exigences que pour les entités et

Autorisation préalable actualisée (modifications substantielles)

Obligations supplémentaires :

- Nominations :

* « *Agent chargé de la libération* »

* *Médecin* (garant procédure collecte et distribution, « **supervision** »
entités sous traitantes, suivi cliniques- possibilité délégations)

- Inspection basée sur le risque et au moins tous les 4 ans

Autorisation des préparations SoHO

- 1 Évaluation systématique bénéfice/risque pour déterminer les preuves disponibles sur la sécurité, la qualité et l'efficacité.
- 2 **Soumission d'une demande** comprenant une validation en laboratoire et autres données de sécurité, qualité et efficacité et, le cas échéant, un plan de suivi des résultats cliniques proportionné au risque.

- 3 Évaluation des données par l'autorité compétente

Octroi d'une
autorisation
pour la
preparation
SoHO

OU

Approbation du
plan de suivi des
résultats
cliniques ou
demande de
modification du
plan

OU

Refus
d'autorisation

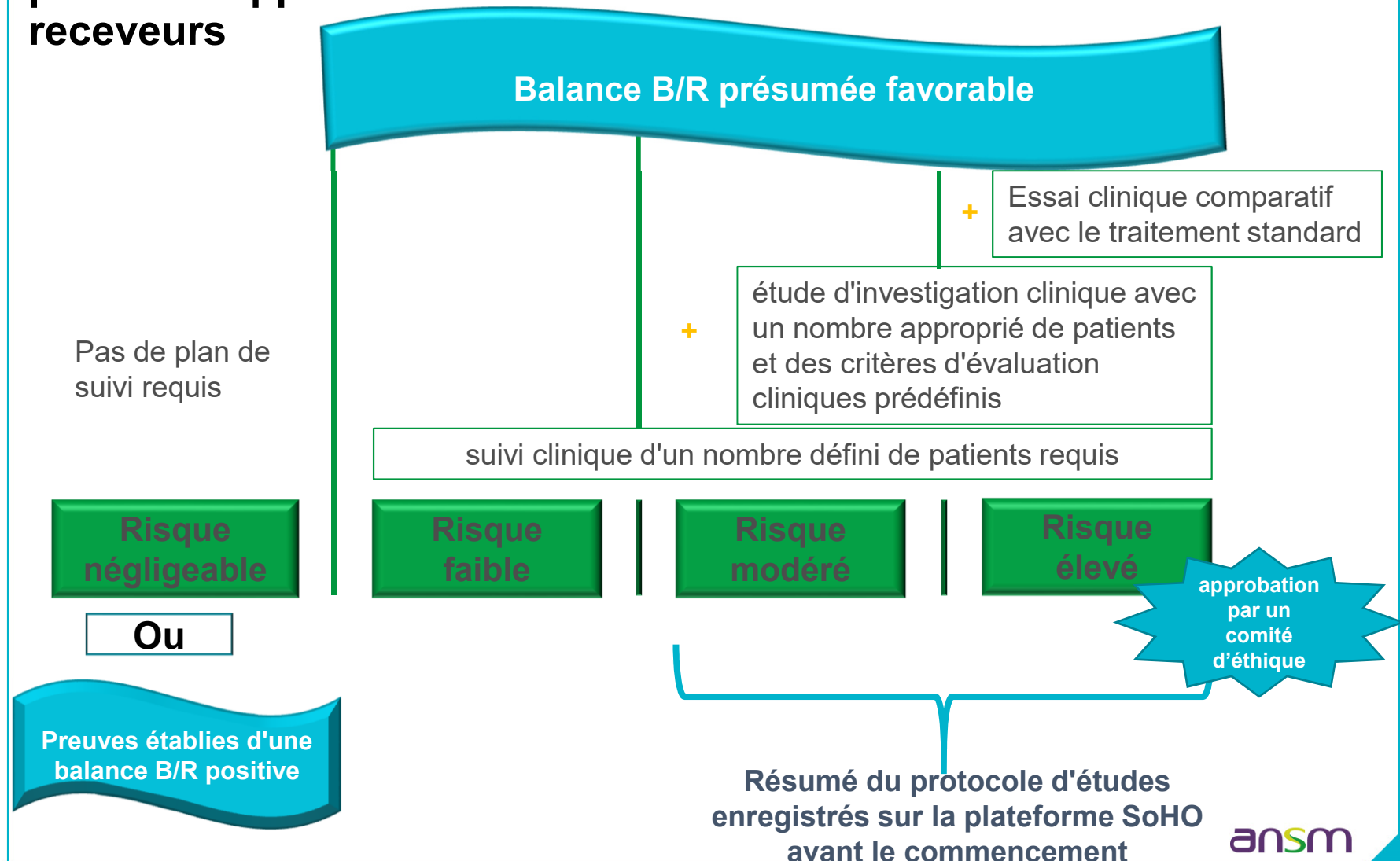
- 4 Évaluation par l'autorité compétente des données supplémentaires de sécurité et d'efficacité recueillies dans le cadre du plan de suivi des résultats cliniques.

Octroi d'une
autorisation

OU

Refus
d'autorisation

Plans de suivi des résultats cliniques pour recueillir des preuves supplémentaires de sécurité et d'efficacité chez les receveurs



2.5 Autres modifications majeures pas encore précisées (fixées par des législations nationales)

- ◆ Définition de critères d'indemnisation (§V., art. 54) : plafond indemnisation pour neutralité financière
- ◆ Processus de promotion et de publicité (Considérant 64, §V., art. 54)
- ◆ Continuité de l'approvisionnement (§VIII., art. 62 à 67)
 - Sollicitation du public pour avoir une « résilience sur la base des donneurs »: stratégies de recrutement et de fidélisation
 - Surveillance continue des stocks
 - Plan d'urgence nationaux (alerte relative aux approvisionnements des entités critiques)

3.6 Principes réaffirmés

◆ Spécificités liées au don

=> Gratuité du don (protection du donneur) (15 occurrences dont considérants 43, 57, 58, 59, 60, 64, §VI., art. 52, 53, 54, §VIII. Art. 62 et 66)

=> Consentement du donneur (protection du donneur) (36 occurrences dont §V., art 53, 54 et 55)

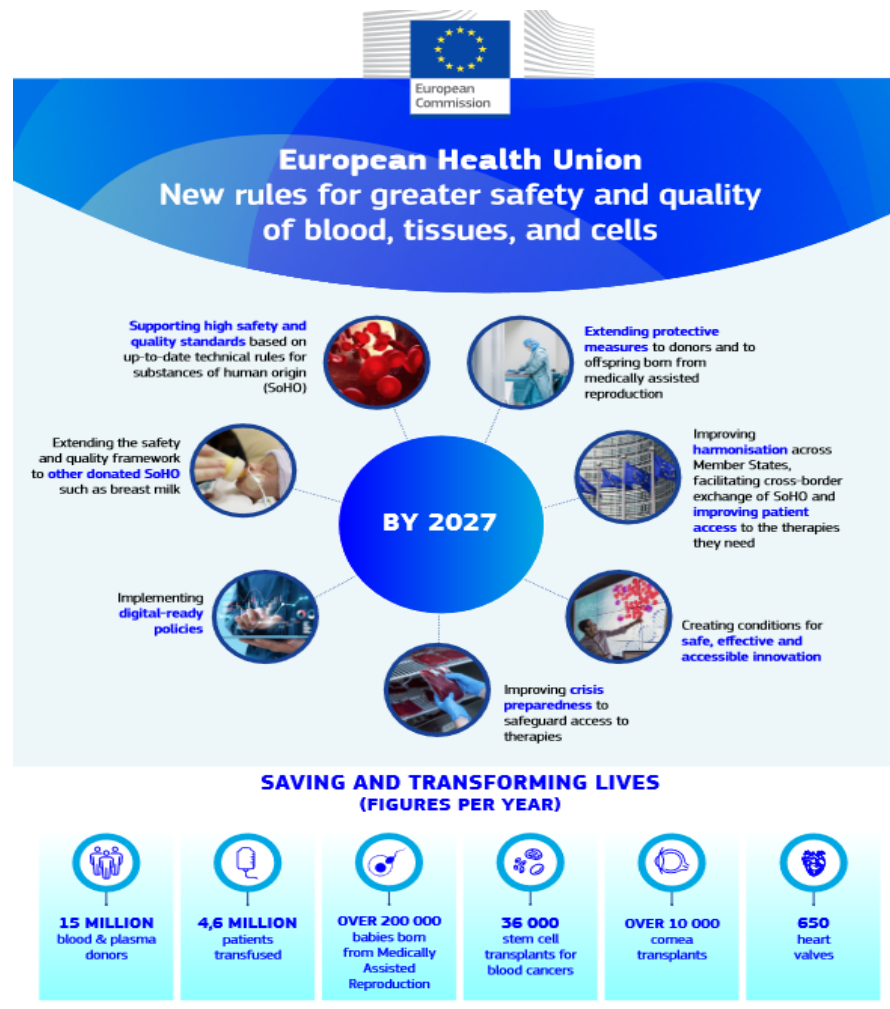
=> Protection des données personnelles (27 occurrences dont considérants 54, 74, 75, 76, , §VI., art. 53, 55, 58, §XI. Art 73, 74, 76 –Protection des données)

◆ Risque de contamination microbienne §VI., Art 58. 3 et 4 (protection du receveur)

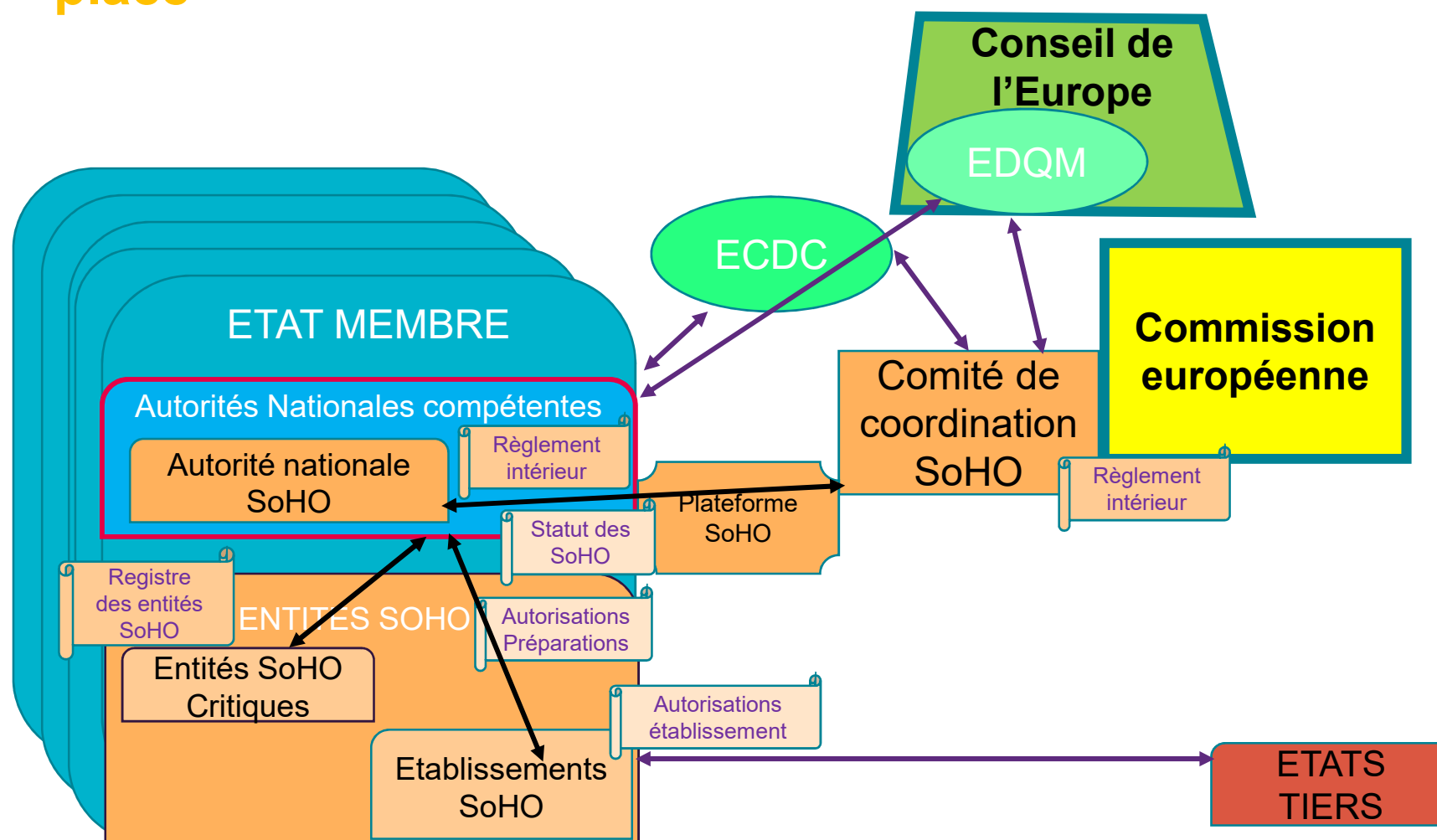
Conclusion



C1: L'unification des règles relatives aux SoHO



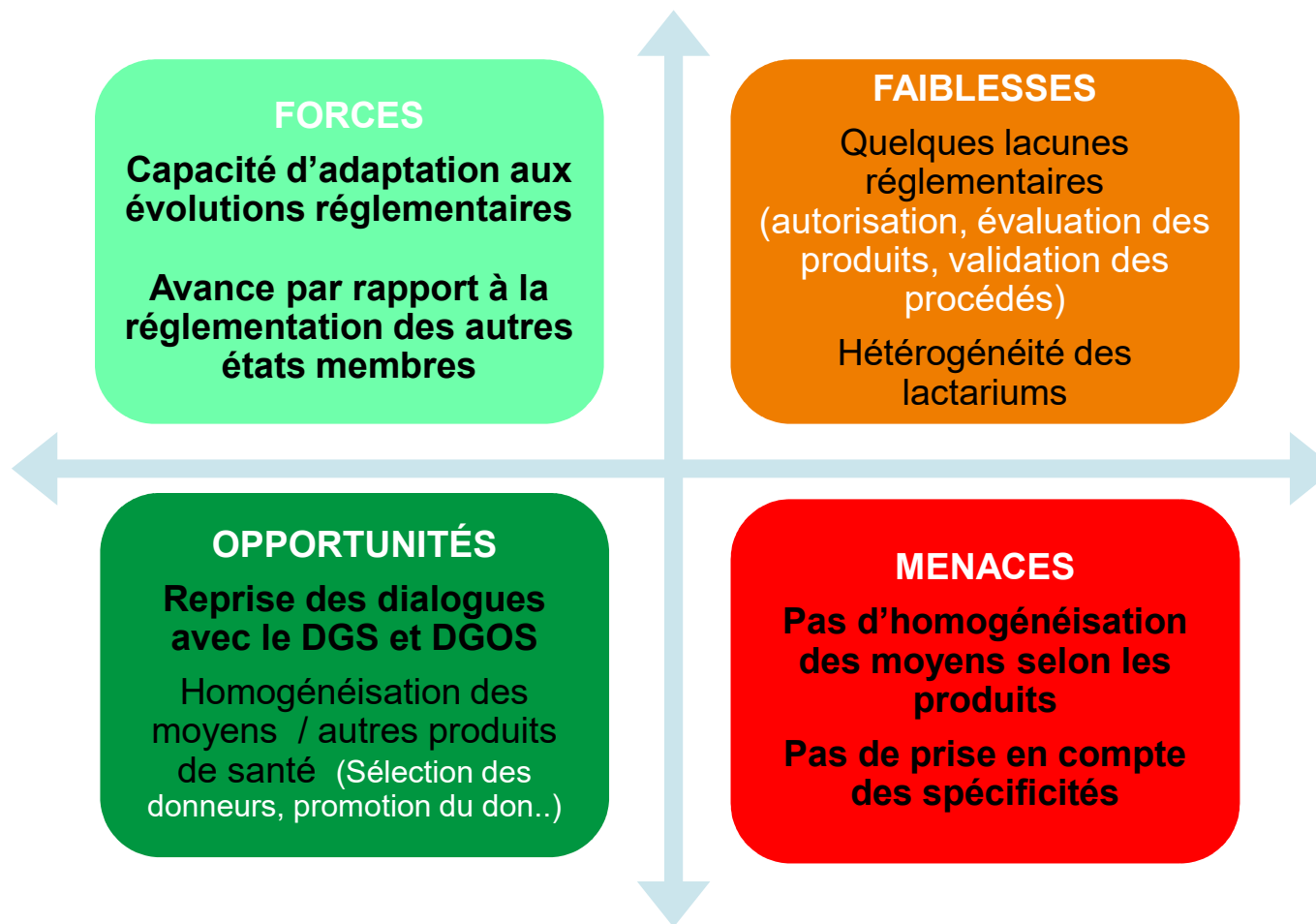
C1. Un système complexe d'interactions à mettre en place



C.2 Nouvelles règles de régulation du lait maternel

- ◆ Tous les centres hospitaliers ou cliniques exerçant une activité SoHO en lien avec le lait maternel (d'examen médical, de contrôle de la qualité, de prélèvement, de transformation, de stockage, de distribution ou éventuellement d'importation de lait), devront être identifiés comme entités SoHO et, le cas échéant de façon plus spécifique, comme établissements SoHO en dehors des cas d'utilisation personnelle prévus [Cf. [Considérants 15 et 43](#)].
- ◆ Les laboratoires d'analyse médicale, les laboratoires d'hygiène hospitalière, qui analysent du lait maternel ou réalisent des tests sérologiques des donneuses, seront des entités SoHO [Cf. [Considérant 43](#)].
- ◆ Des questions se posent par rapport aux pratiques nationales. Par ex : Quid des sociétés qui transportent le lait maternel qui répondent à la définition du stockage des SoHO (« *maintien de substances d'origine humaine sous conditions contrôlées et appropriées* »)?

C.2 Des opportunités et des risques pour les lactariums



- ◆ Pour votre écoute, votre accueil lors des inspections, vos sollicitations

REMERCIEMENTS



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.

Annexe 1 : Définitions liées à l'autorisation de préparation

- ◆ **Autorisation de préparation à base de SoHO:** *l'approbation formelle par une autorité compétente en matière de SoHO d'une préparation à base de SoHO*
- ◆ **Efficacité des SoHO:** *lors de l'utilisation de SoHO, résultat biologique ou clinique attendu chez le receveur de SoHO*
- ◆ **Etude clinique portant sur des SoHO:** *l'investigation expérimentale de l'administration chez l'Homme d'une préparation à base de SoHO, destinée à tirer des conclusions quant à son efficacité et sa sécurité*
- ◆ **Enregistrement des résultats cliniques:** *la gestion d'un registre clinique dans lequel sont enregistrées des informations sur les résultats de la mise en œuvre d'un plan de suivi des résultats cliniques, y compris le transfert de ces informations à d'autres registres;*
- ◆ **Plan de suivi des résultats cliniques:** *un programme visant à évaluer la sécurité et l'efficacité d'une préparation à base de SoHO*

Annexe 2 : Définitions liées aux instances européennes

- ◆ **Compendium SoHO** : une liste, tenue à jour par le comité de coordination SoHO, des décisions prises au niveau des États membres, ainsi que des avis émis par les autorités compétentes *en matière de SoHO* et par ledit comité, concernant le statut réglementaire de substances, produits ou activités spécifiques, qui est publiée sur la plateforme SoHO de l'UE
- ◆ **Code européen unique** : l'identifiant unique appliqué à certaines SoHO distribuées dans l'Union;
- ◆ **Monographie SoHO de la DEQM**: la spécification des paramètres de qualité critiques d'une préparation à base de SoHO spécifique définies par la direction européenne de la qualité des médicaments et soins de santé du Conseil de l'Europe;