

21 JUIL. 2015

Décision du portant suspension de l'autorisation TCG/14/M/002 concernant les activités de préparation et de distribution des préparations de thérapie cellulaire et des autorisations d'essais cliniques TC 282, TC 322 et TC 320

Le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM),

Vu la directive 2004/23/CE, du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 relative à l'établissement de normes de qualité et de sécurité pour le don, l'obtention, le contrôle, la transformation, la conservation, le stockage et la distribution des tissus et cellules humains et notamment son article 6,

Vu la directive européenne 2006/86/CE de la Commission portant application de la directive 2004/23/CE du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne les exigences de traçabilité, la notification des réactions et incidents indésirables graves, ainsi que certaines exigences techniques relatives à la codification, à la transformation, à la conservation, au stockage et à la distribution des tissus et cellules d'origine humaine ;

Vu le code de la santé publique et notamment ses articles L. 1123-11, L. 1211-6, L. 1243-2, L. 1245-1, L. 1245-4, L. 5311-1 et R. 1123-57, R. 1211-19, R. 1243-10, R. 1243-15, R. 1243-16, R. 1243-18 ;

Vu 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 ;

Vu la décision n°TCG/14/M/002 en date du 23 septembre 2014, autorisant l'« ASSISTANCE PUBLIQUE – HÔPITAUX DE PARIS » à exercer les activités de préparation, de conservation, de distribution, et de cession de tissus utilisés à des fins thérapeutiques chez l'homme au sein de l'Unité de Thérapie Cellulaire Hématopoïétique et Réparation Tissulaire (UTCHRT), située à Paris (75013), Hôpitaux Universitaires La Pitié Salpêtrière-Charles Foix, Bâtiment n°85 « Anatomie et Pathologie » (1^{er} sous-sol) et Bâtiment Benjamin Delessert (1^{er} sous-sol), sis 47 boulevard de l'Hôpital ;

Vu la décision du 28 septembre 2010 d'autorisation de l'essai TC 282 mené dans le domaine de l'oncologie ;

Vu la décision du 30 novembre 2012 d'autorisation de l'essai TC 322 mené chez le transplanté cardiaque ;

Vu la décision du 3 décembre 2012 d'autorisation de l'essai TC 320 mené dans le domaine de l'ophtalmologie ;

Vu l'inspection réalisée par des inspecteurs de l'ANSM les 3, 4 et 5 juin 2015 au sein de l'UTCHRT susmentionnée et au sein du bâtiment Lavéran, visant notamment à apprécier le respect des dispositions législatives et réglementaires relatives à la préparation, conservation, distribution et cession de cellules et de préparations de thérapie cellulaire ;

Vu le rapport préliminaire en date du 10 juin 2015 de l'inspection susvisée transmis à la personne responsable de l'UTCHRT susmentionnée, le 25 juin 2015 ;

Vu les éléments de réponse reçus à l'ANSM le 7 juillet 2015 transmis par l'« ASSISTANCE PUBLIQUE – HÔPITAUX DE PARIS » le 3 juillet 2015 ;

Vu le rapport final en date du 10 juillet 2015 ;

Vu l'avis de l'Agence de la Biomédecine en date du 15 juillet 2015 ;

Considérant que l'« ASSISTANCE PUBLIQUE – HÔPITAUX DE PARIS » est autorisée à exercer les activités de préparation, conservation, distribution, cession de préparations de thérapie cellulaire à des fins thérapeutiques, au sein de l'UTCHRT susvisée et du bâtiment Lavéran ;

Considérant qu'il a été constaté lors de l'inspection susvisée, que les moyens alloués à la gestion du système de management de la qualité sont insuffisants au regard du volume d'activité de l'UTCHRT ;

Considérant qu'il en résulte que le système de management de la qualité ne permet pas de garantir la qualité et la sécurité des préparations de thérapie cellulaire contrairement aux dispositions des points I et II.1 de la décision du 27 octobre 2010 susvisée ;

Considérant qu'il a été constaté que la zone de préparation des produits de thérapie cellulaire du bâtiment n°85 n'était pas conforme aux exigences du point III.3.1 de la décision du 27 octobre 2010 susvisée, notamment en raison de défauts d'intégrité au niveau de la jonction plafond-murs et du plafond et de défauts de filtration de l'air dans le sas personnel, ce qui ne permet pas de maîtriser et de limiter le risque de contamination des préparations de thérapie cellulaire ;

Considérant qu'il a été constaté l'absence de mise à jour du système documentaire relatif aux contrôles microbiologiques de surface réalisés dans la salle de préparation du bâtiment n°85, ce point ayant déjà été relevé lors de la précédente inspection ;

Considérant qu'il en résulte un défaut de surveillance de l'environnement induisant un risque de contaminations liées à la flore bactérienne et fongique pouvant affecter les préparations de thérapie cellulaire ;

Considérant qu'il a aussi été constaté l'absence d'entretien et de maîtrise de l'environnement immédiat des zones à atmosphère contrôlée du bâtiment n°85, et notamment la présence de moisissures mise en évidence par les contrôles environnementaux réalisés en mai et juin 2015 ;

Considérant que la situation du bâtiment n°85 s'est aggravée depuis l'inspection sus visée, puisque des contrôles environnementaux transmis par l'UTCHRT par courrier du 3 juillet 2015, reçu le 7 juillet 2015 par l'ANSM, ont révélés la présence de contamination fongique dans l'enceinte de la salle de préparation et de façon plus critique dans l'enceinte même d'un poste de sécurité microbiologique ;

Considérant qu'il en résulte des contaminations microbiennes et notamment fongiques pouvant affecter la qualité des préparations de thérapie cellulaire contrairement au point III.1 de la décision du 27 octobre 2010 susvisée ;

Considérant qu'il a été constaté que la méthodologie et les spécifications utilisées pour la qualification du poste de sécurité microbiologique ne sont pas conformes aux exigences des points III.3.1.1 et IV.2 de la décision du 27 octobre 2010 susvisée ;

Considérant qu'il en résulte un défaut de qualification du poste de sécurité microbiologique pouvant avoir un impact sur la qualité des préparations de thérapie cellulaire ;

Considérant qu'il a été constaté le non-respect des règles d'hygiène et de sécurité du personnel favorisant des contaminations environnementales révélées lors des contrôles effectués en mai et juin 2015 ;

Considérant qu'il a été constaté des écarts réitérés des inspections précédentes de février 2014 et de mai 2011 dont 3 écarts majeurs, relatifs à l'insuffisance des moyens alloués au système de management de la qualité, à l'état général du bâtiment Lavéran utilisé pour la réalisation des essais cliniques et à l'absence de mise à jour du système documentaire concernant les contrôles microbiologiques, témoignant ainsi du non-respect des engagements pris ;

Considérant qu'il résulte de l'ensemble des constats ci-dessus, que les conditions de fonctionnement de l'UTCHRT de l'« ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS » ne respectent pas les exigences du code de la santé publique et notamment la décision du 27 octobre 2010 susvisée ;

Considérant par ailleurs qu'il a été constaté lors de l'inspection susvisée l'utilisation persistante des locaux du bâtiment Lavéran au sein desquels sont produits des préparations de thérapie cellulaire dans le cadre d'essais cliniques, alors même que l'ensemble des activités de thérapie cellulaire devaient être transférés dans de nouveaux locaux avant le 31 janvier 2015, comme l'énonçait l'engagement pris par lettre en date du 5 mai 2014 consécutivement à la lettre préalable à injonction du 16 avril 2014 ;

Considérant que la conception des locaux du bâtiment Lavéran et la présence récurrente de moisissures lors des contrôles environnementaux, peuvent engendrer un risque de contamination particulière et microbiologique des préparations de thérapie cellulaire utilisés dans le cadre des essais cliniques susvisés, contrairement au point III.3.1 de la décision du 27 octobre 2010 susvisée ;

Considérant que les éléments transmis par courrier du 3 juillet 2015 par l'UTCHRT, reçus le 7 juillet 2015 par l'ANSM, n'apportent pas de garanties satisfaisantes permettant de s'assurer que les conditions de préparation et de distribution des préparations de thérapie cellulaire sont conformes aux bonnes pratiques susvisées ;

Considérant qu'il convient par conséquent de suspendre les activités de préparation et de distribution de l'UTCHRT ;

Considérant que dans le cas des recherches biomédicales portant sur les préparations de thérapie cellulaire, l'autorisation de mener la recherche vaut également autorisation pour cette recherche des lieux de préparation et de conservation, qu'il convient donc de suspendre les essais cliniques référencés TC282, TC320 et TC322 ;

DECIDE :

Article 1 : L'autorisation accordée à l'« ASSISTANCE PUBLIQUE – HÔPITAUX DE PARIS » de l'Unité de Thérapie Cellulaire Hématopoïétique et Réparation Tissulaire (UTCHRT), est suspendue, pour les activités de préparation et de distribution, jusqu'à mise en conformité avec la législation et la réglementation en vigueur, en application des articles L. 1245-1 et R. 1243-10 du code de la santé publique.

Article 2 : Les opérations de contrôles de la qualité, de conservation et de cession restent autorisées.

Article 3 : Les décisions d'autorisation de recherche biomédicale référencées TC282, TC320 et TC322 susmentionnées, sont suspendues, à l'exclusion du suivi des patients, jusqu'à mise en conformité avec la législation et la réglementation en vigueur.

Article 4 : L'« ASSISTANCE PUBLIQUE – HÔPITAUX DE PARIS » est tenue de diffuser la présente décision auprès de toutes les personnes physiques ou morales susceptibles de détenir les produits concernés par celle-ci.

Article 5 : Cette décision est enregistrée sous la référence n°S 15/002.

Article 6 : Le directeur de l'inspection et le directeur des thérapies innovantes, des produits issus du corps humain et des vaccins sont chargés de l'exécution de la présente décision.

Article 7 : La présente décision entre en vigueur à compter de sa notification à l'intéressé.

Fait, le

21 JUIL. 2015

François HEBERT

Directeur général adjoint