

Lignes directrices relatives aux suites d'inspection

Guidelines of follow-up actions after an inspection

I. PREAMBULE

L'ANSM dispose de prérogatives d'inspection, pilier important de sa mission de surveillance de l'activité des opérateurs contribuant à la mise sur le marché national ou européen des produits de santé listés à l'article L. 5311-1 du code de la santé publique (CSP).

Les présentes lignes directrices explicitent les conditions dans lesquelles l'ANSM gère les principales suites données aux constats réalisés par les inspecteurs lors des inspections.

La publication de ces lignes directrices s'inscrit dans la volonté de l'Agence d'assurer la transparence de son action et de montrer la cohérence de ses décisions. Elle doit permettre de garantir les meilleures prévisibilité et lisibilité possibles de la politique de suites d'inspection par l'ANSM.

Le présent document pourra être modifié pour prendre en compte les évolutions de la pratique décisionnelle de l'ANSM dans l'exercice de ses missions d'inspection.

II. PRINCIPE GENERAL DE RESPONSABILITE DE L'OPERATEUR

Ces inspections sont destinées à évaluer, selon les principes de gestion du risque et à un instant donné, que l'opérateur inspecté assume pleinement les responsabilités qui lui sont confiées par la loi et respecte les référentiels opposables à son activité (Code de la Santé Publique, Bonnes Pratiques, normes...).

Les écarts relevés par les inspecteurs sont notifiés à l'opérateur par le rapport préliminaire d'inspection. Ce dernier dispose d'un délai minimal de 15 jours pour :

- faire valoir ses observations sur les écarts (éléments d'informations complémentaires par exemple) ;
- proposer pour chaque écart un plan d'actions correctives et préventives adapté avec des délais raisonnables et justifiés.

Cette réponse est évaluée par les inspecteurs. Leurs conclusions définitives sont formalisées par le rapport final d'inspection et notifiées à l'opérateur.

I. INTRODUCTION

The ANSM has inspection powers, which constitute an important pillar of its task of supervising the activities of operators contributing to placing on the national or European market health products listed in Article L. 5311-1 of the Public Health Code (CSP).

These guidelines explain the circumstances under which the ANSM conducts the main follow-up actions in response to findings made by inspectors during inspections.

The public release of these guidelines is part of the willingness of the Agency to ensure transparency of its action and to demonstrate the coherence of its decisions. It contributes to ensure the best possible clarity and predictability of the ANSM policy in terms of inspections follow-up actions.

This document may be modified to take into account developments in the ANSM practice in the exercise of its inspections.

II. THE OVERARCHING PRINCIPLE OF THE OPERATOR'S RESPONSIBILITY

These inspections are intended to assess, according to the risk management principles and at a given time, that the operator fully assumes the responsibilities entrusted to them by law and respects the benchmarks of the binding guidelines for its activity (Public Health Code, Good Practices, standards, etc.).

The deficiencies noted by the inspectors are notified to the operator in the preliminary inspection report. The operators shall have a minimum time limit of 15 days to:

- comment on the deficiencies (additional information for example);
- submit for each deficiency an adequate corrective and preventive action plan with reasonable and justified timeframes.

This response is assessed by the inspectors. Their final conclusions are documented in the final inspection report and notified to the operator.

La bonne mise en œuvre du plan d'actions proposé ou sa correction lorsque son contenu n'est pas totalement satisfaisant sont de la responsabilité exclusive de l'opérateur. Elle fait l'objet d'une vérification à l'occasion d'une inspection ultérieure ou dans le cadre de l'évaluation d'un dossier de demande lorsque l'inspection a été diligentée pour réaliser un premier état de conformité aux dispositions réglementaires.

III. PRINCIPES GUIDANT LA MISE EN ŒUVRE DES SUITES D'INSPECTION

1. Objectivité

Les suites données aux inspections sont fondées exclusivement sur des constats objectifs de non-respect de référentiels opposables réalisés au cours des inspections ou lors des procédures associées (instructions, auditions ou enquêtes notamment).

2. Transparence

L'ANSM se fixe pour principe que toutes les décisions contraignantes adoptées par elle à l'issue d'une inspection fassent l'objet d'une publication sur son site internet, hormis les cas où cette publication pourrait en elle-même générer des risques importants (détournement de produits sensibles posant des questions de sûreté par exemple).

3. Impartialité

L'ANSM se fixe aussi pour principe de donner les mêmes suites à des constats similaires en tenant compte de l'ensemble des éléments constatés lors de l'inspection et de l'historique de l'opérateur concerné.

Pour garantir cette impartialité, l'ANSM s'assure que ses collaborateurs ou les personnes qualifiées auxquels elle fait appel sont exempts de conflit d'intérêt avec l'opérateur concerné.

L'ANSM met en place un processus garantissant que toutes les inspections conduisant à des constats dont la gravité dépasse des critères prédéfinis (nombreux écarts majeurs, écarts critiques ...) font l'objet d'une analyse collégiale.

L'engagement des procédures présentées aux chapitres IV, V et VI de ces lignes directrices n'intervient qu'après cette revue collégiale.

4. Proportionnalité

L'ANSM se fixe pour principe que toutes les décisions contraignantes adoptées soient :

- adoptées dans l'intérêt de la protection des patients ;

The successful implementation of the submitted action plan or its adjustment when its content is not fully satisfactory are the exclusive responsibility of the operator. It shall be verified in the course of a subsequent inspection or an assessment of an application file when the inspection was carried out to achieve a state of compliance with the regulatory provisions.

III. PRINCIPLES GUIDING THE IMPLEMENTATION OF FOLLOW-UP ACTIONS

1. Objectivity

Follow-up actions are based exclusively on non-compliances with legally binding guidelines raised during inspections and related procedures (e.g., instructions, hearings or investigations).

2. Transparency

The ANSM sets out the principle that all binding decisions adopted following an inspection should be published on its website, except in cases where such disclosure could in itself create significant risks (e.g., misuse of sensitive products posing security issues).

3. Impartiality

The ANSM also sets the principle to retain the same binding decision to similar findings taking into account all the elements identified during the inspection and the history of the operator concerned.

In the sake of impartiality, the ANSM ensures that its agents or experts contributing to a specific case are free of conflict of interests with the operator concerned.

The ANSM sets up a process to ensure that all inspections raising findings with a severity above pre-defined criteria (numerous critical are major deficiencies, etc.) are subject to a peer review.

The initiation of the procedures set out in Chapters IV, V and VI of these guidelines only occurs after this peer review.

4. Proportionality

The ANSM holds the principle that all binding decisions adopted are:

- in the interest of patient protection;

- proportionnées à la gravité des manquements relevés ;
- qu'elles intègrent le risque de pénurie des produits de santé.

Les décisions prises tiennent compte également des mesures conservatoires adoptées et mises en œuvre par l'opérateur pour diminuer les risques constatés.

5. Contradictoire

Les décisions contraignantes adoptées par l'ANSM à l'issue d'inspections font l'objet d'une procédure contradictoire au cours de laquelle l'opérateur a la faculté de faire valoir ses arguments et de proposer des mesures permettant de rétablir la conformité de son activité ou d'atténuer l'impact de ces non-conformités (via des mesures conservatoires notamment) jusqu'au rétablissement d'une situation conforme.

Cette phase contradictoire revêt une importance particulière puisque c'est au cours de celle-ci que l'opérateur doit faire valoir son point de vue, y compris au regard des éléments retenus par l'ANSM, s'ils ne lui apparaissent pas adaptés.

L'ANSM reçoit tout opérateur qui en fait la demande dans le cadre de la procédure contradictoire le concernant. Ce dernier a la faculté de désigner un mandataire ou de se faire assister par un conseil.

Toute mesure plus contraignante envisagée par l'ANSM à l'issue d'une procédure contradictoire fait l'objet d'une nouvelle procédure contradictoire.

Dans les cas prévus par la loi, lorsque l'urgence de la situation l'impose, notamment pour la protection des patients, des consommateurs, des donneurs (cas des produits issus du corps humain notamment), des riverains ou des travailleurs, ces décisions peuvent être adoptées sans procédure contradictoire.

IV. MESURES ADMINISTRATIVES D'AVERTISSEMENT SUSCEPTIBLES D'ÊTRE MISES EN ŒUVRE

Lorsqu'elles conduisent à des constats de non-conformité importants, les inspections peuvent amener à envisager des décisions administratives. En tout état de cause, des constats de non-conformité importants sont pris en compte pour fixer, le cas échéant, une période de réinspection.

1. Rappel à la loi

Dès lors que les constats de l'inspection mettent en évidence la nécessité d'une action particulièrement déterminée de la part de l'opérateur pour rétablir un degré de conformité satisfaisant par rapport aux

- proportionate to the seriousness of the deficiencies identified;
- taken with due consideration of the risk of shortage of healthcare products.

The decisions also take into account any precautionary measures adopted and implemented by the operator to reduce the risks identified.

5. Contradictory procedure

Binding decisions adopted by the ANSM following inspections shall be made after a contradictory procedure during which the operator has the possibility to submit responses and to propose measures to restore the compliance of its activity or mitigate the effects of the non-compliances (implementing conservative measures in particular) to restore the compliance.

This contradictory phase is important since during this period the operator can express its point of view, including in the light of the evidence held by the ANSM, if they appear to be inadequate.

The ANSM meets any operator who so requests in the context of this contradictory procedure. The latter may appoint a representative and/or can be assisted by a third party.

Any more restrictive measure envisaged by the ANSM at the end of a contradictory procedure is the subject of a new contradictory procedure.

In the cases stipulated by law, when the urgency of the situation so requires, in particular for the protection of patients, consumers, donors (e.g., products of human origin), residents or workers, these decisions may be taken without a contradictory procedure.

IV. WARNING ADMINISTRATIVE MEASURES THAT COULD BE IMPLEMENTED

Whenever they present significant findings, the inspections may lead to administrative decisions. In any event, the findings are taken into account in establishing, where necessary, a re-inspection.

1. Cautionary letter

When the inspection findings highlight the need for specific actions to be taken by the operator to restore a satisfactory level of compliance in relation to current standards, the ANSM shall notify a cautionary letter.

référentiels en vigueur, l'ANSM le notifie sous la forme d'un courrier dénommé « rappel à la loi ». Ce courrier doit être pris en compte avec une attention toute particulière par l'opérateur. Il est pris en compte par l'ANSM pour la détermination des conditions de suivi du site (programmation des inspections selon les principes de gestion du risque ...).

2. Lettre de mise en garde

Dès lors que les constats de l'inspection mettent en évidence la nécessité de mesures immédiates de l'opérateur, l'ANSM appelle son attention de manière expresse par un courrier dénommé « lettre de mise en garde ».

Ce courrier doit être pris en compte avec la plus grande attention par l'opérateur.

Il importe qu'il en tire rapidement toutes les conséquences pour garantir la qualité et la sécurité des produits qu'il met à disposition ou la sécurité des personnes se prêtant à une recherche biomédicale.

Cette lettre doit amener une réponse immédiate de l'opérateur concerné avec des engagements précis concernant les mesures envisagées pour pallier les constats qu'elle mentionne, notamment les mesures immédiates et indispensables prises à titre conservatoire. Ces mesures conservatoires comprendront de plus, le cas échéant, l'information des patients, des professionnels de santé et des parties prenantes concernées (donneurs d'ordre, sous-traitants, prestataires, donneurs...).

Ces éléments sont pris en compte par l'ANSM dans son processus de décision ultérieure.

V. MESURES ADMINISTRATIVES CONTRAIGNANTES SUSCEPTIBLES D'ÊTRE MISES EN ŒUVRE

1. Injonction

Lorsqu'une inspection conduit à un constat de non-conformités et de manquements importants dans les pratiques d'un opérateur, l'ANSM a la faculté, en application de l'article L. 5312-4-3 du CSP, d'enjoindre cet opérateur de se mettre en conformité dans un délai qu'elle détermine.

L'ANSM envisage cette possibilité notamment dès lors qu'une inspection a mis en évidence des manquements importants qui ne sont toutefois pas de nature à engendrer un risque direct ou immédiat pour la qualité ou la sécurité, auquel cas une décision de police sanitaire est envisagée (cf. infra).

This letter must be considered with a particular attention by the operator. It is taken into account by the ANSM when determining the monitoring conditions of the operator (e.g., planning of inspections according to the principles of risk management).

2. Warning notice

When the inspection findings highlight the need for immediate action by the operator, the ANSM raises its attention explicitly by a warning notice.

This letter must be considered with the utmost attention by the operator.

The operator must quickly draw all consequences for the quality and safety of the marketed products or the safety of persons engaged in biomedical research.

This notice must result in an immediate response from the operator concerned with precise commitments on the measures envisaged to address the findings therein, including the immediate and necessary conservative measures. These measures will include, where necessary, information for patients, health professionals and stakeholders (contractors, subcontractors, suppliers, customers, etc.).

These elements are taken into account by the ANSM in its subsequent decision.

V. BINDING ADMINISTRATIVE MEASURES WHICH CAN BE IMPLEMENTED

1. Injunction

When an inspection raises non-compliances and significant deficiencies in the practices of an operator, the ANSM may, pursuant to Article L. 5312-4-3 of the CSP, enjoin the operator to reinstate its compliance within a specific timeframe.

The ANSM considers this measure in particular when an inspection has revealed significant deficiencies which are not likely to cause direct or immediate risk for the quality or safety of the product or the patient, in which case a health policy decision is envisaged (see below).

Lorsqu'une telle procédure est engagée, l'ANSM adresse à l'opérateur une lettre préalable à injonction (LPI) qui :

- précise la nature des manquements constatés ;
- définit la nature des mesures de mise en conformité jugées nécessaires ;
- définit le calendrier de mise en œuvre que l'ANSM se propose d'imposer ;
- fixe la durée de la procédure contradictoire (délai de réponse) ;
- indique le cas échéant que l'injonction est susceptible de porter sur plusieurs sites d'un même opérateur dès lors notamment que l'écart présente un caractère systémique (constats sur plusieurs sites, constats relatifs à l'organisation de l'opérateur sur plusieurs de ses sites...).

Cette procédure contradictoire permet à l'opérateur :

- de faire valoir ses observations, y compris son désaccord sur les constats de l'ANSM ;
- de proposer les mesures conservatoires jusqu'à la mise en conformité complète ;
- de présenter les conditions de la mise en conformité qu'il envisage ou les actions déjà mises en place ;
- le cas échéant, les délais qu'il estime nécessaires pour cette mise en conformité (qui peuvent être différents de ceux envisagés par l'ANSM dans sa LPI).

L'ANSM évalue cette réponse. Cette évaluation porte sur le degré de conformité qui a pu être restauré ou les mesures conservatoires qui ont pu être mises en œuvre.

Lorsque l'opérateur a apporté la démonstration de la mise en conformité effective au cours de la période contradictoire, l'injonction n'est pas adoptée (ou partiellement adoptée si la mise en conformité n'est que partielle). A l'inverse, un plan d'actions satisfaisant ne conduit pas à lui seul à ce que l'injonction ne soit pas prise.

Un plan d'actions satisfaisant, des mesures conservatoires particulièrement probantes ou des délais justifiés peuvent amener l'ANSM à modifier les mesures ou les délais qu'elle envisageait initialement (dans sa LPI).

Les délais fixés pour la mise en conformité sont comptés à la date de notification de l'injonction à l'opérateur.

When such measures are engaged, the ANSM notifies a pre-injunction letter ("Lettre préalable à injonction" or "LPI") to the operator that:

- specifies the nature of the deficiencies identified;
- defines the nature of the remediation measures deemed necessary;
- sets out the implementation schedule that the ANSM intends to apply;
- the duration of the contradictory procedure (response time);
- when appropriate, the injunction may concern several sites of the same operator, in particular in the case of findings of a systemic nature (e.g., similar findings on several sites, findings relating to the organisation of the operator on several of its sites).

This contradictory procedure is intended to allow the operator to:

- submit its observations, including its disagreement with the findings of the ANSM;
- propose conservative measures until an acceptable compliance status is reached;
- provide the prospective remediation plan or the actions already in place;
- when applicable, the estimated time needed to reach an acceptable compliance status (which may be different from the one envisaged by the ANSM in its "LPI").

The ANSM assesses this reply. This assessment relates to the compliance degree that could be restored or the conservative measures that could be implemented.

Where the operator has demonstrated evidence of compliance during the contradictory phase, the injunction is not adopted or partially adopted (if the compliance is partial). On the other hand, a satisfactory action plan is not sufficient in itself not to take the injunction.

A suitable action plan, particularly suitable conservative measures or justified deadlines may lead the ANSM to adjust the measures or the deadlines initially envisaged (in the LPI).

The fixed deadlines for compliance are calculated from the date of the notification of the injunction to the operator.

L'injonction est publiée sur le site internet de l'ANSM et le demeure jusqu'à ce que la mise en conformité complète ait pu être vérifiée. L'ANSM s'assure que des éléments de preuve de la mise en conformité ont été apportés par l'opérateur. Cette vérification passe en règle générale par une nouvelle inspection.

Lorsque l'opérateur rencontre des difficultés dans la mise en œuvre d'une mesure d'injonction, il est souhaitable qu'il en informe l'ANSM aussi rapidement que possible pour que cette situation puisse être évaluée avant que l'opérateur ne se trouve en situation d'infraction vis-à-vis d'une mesure d'injonction.

Lorsque la mise en conformité a été constatée, la situation est considérée comme régularisée. L'ANSM l'indique comme tel sur son site internet et en retire la décision d'injonction correspondante.

Lorsqu'elles concernent des établissements pour lesquels l'ANSM a à charge de certifier la conformité à des bonnes pratiques, les injonctions sont mentionnées sur ledit certificat dont la durée est adaptée pour être cohérente avec les délais de mise en conformité. Pour rappel, les certificats concernant les bonnes pratiques de fabrication et de distribution en gros des médicaments sont disponibles en accès libre sur la base de données EudraGMDP.

Si l'ANSM considère que le promoteur, l'investigateur ou toute autre personne impliquée dans la conduite d'une recherche impliquant la personne humaine ne remplit plus ses obligations, l'agence peut le mettre en demeure de prendre les mesures correctives dans un délai donné. Ces mises en demeure sont adoptées dans les mêmes conditions que les injonctions.

2. Décision de police sanitaire

L'ANSM a la faculté d'adopter des décisions de police sanitaire en application des articles L. 1123-11, L. 5312-1, L. 5312-1-1, L. 5312-2, L. 5124-3 du CSP. Ces décisions de police sanitaire visent à imposer toute mesure nécessaire pour garantir la sécurité des patients, mesures pouvant aller jusqu'à la suspension voire, dans certains cas, l'interdiction de l'activité ou du produit concerné.

A l'issue d'une inspection, l'ANSM envisage une décision de police sanitaire, dès lors notamment :

- que la gravité des constats est susceptible d'affecter la qualité, la sécurité ou l'efficacité d'un produit de santé ou d'exposer un patient, un donneur, un utilisateur à un risque anormal ;
- que les constats portent gravement atteinte aux règles éthiques dans lesquelles les

The injunction shall be published on the website of the ANSM and remains available until full compliance can be checked. ANSM ensures that evidence of compliance have been provided by the operator. This verification is performed as a general rule by mean of a new inspection.

Where the operator faces difficulties in the implementation of an injunction, it should inform the ANSM as early as possible to allow this situation to be assessed before the operator is in a situation of breach of an injunction.

Where compliance has been verified, the situation is considered as regularised. The ANSM states as such on its website and shall withdraw the injunction decision accordingly.

Where they apply to establishments for which the ANSM has to certify compliance with good practices, injunctions are referenced on the certificate and its validity period is adjusted so as to be consistent with deadlines for compliance restoration. As a reminder, GMDP certificates are freely available on EudraGMDP database.

If the ANSM considers that the sponsor or the investigator or any other person involved in the conduct of research involving human does not fulfil its obligations, the Agency may order to take remedial action within a specified period. Those notices ("*mises en demeure*") shall be adopted under the same conditions as the injunctions.

2. Health policy decision

The ANSM is empowered to adopt health policy decisions pursuant to Articles L. 1123-11, L. 5312-1, L. 5312-1-1, L. 5312-2, L. 5124-3 of the CSP. The health policy decisions aim at imposing any measure necessary to ensure patient safety, measures that may extend to the suspension or even, in some cases, the prohibition of the activity or the product concerned.

At the end of an inspection, the ANSM considers a health policy decision in particular when:

- the seriousness of the findings is likely to affect the quality, the safety or the efficacy of a health product or expose a patient, a donor, a consumer to an abnormal risk;
- the findings seriously disregard the ethical rules to which activities should be conducted, including major breaches of data protection or

pratiques doivent être conduites, y compris les cas d'atteintes importantes à la protection des données ou au consentement des sujets participant à des essais ;

- que les constats sont réitérés, notamment lorsqu'ils avaient déjà fait l'objet d'une injonction de mise en conformité antérieure ;
- que les constats mettent en évidence un manque important de justification de la sécurité des sujets participant à un essai ou les justifications réglementaires nécessaires à étayer la qualité, la sécurité ou l'efficacité d'un produit de santé ;
- que les constats mettent en évidence des manipulations de données de nature à affecter la sécurité des sujets participant à un essai ou les justifications réglementaires nécessaires à étayer la qualité, la sécurité ou l'efficacité d'un produit de santé.

Lorsqu'une telle procédure est engagée, l'ANSM notifie à l'opérateur son intention de prendre une décision de police sanitaire et :

- rappelle les éléments de fait et de droit conduisant à envisager cette décision ;
- définit la nature des dispositions et délais envisagés en prenant en compte de manière globale l'enjeu pour les patients, y compris le risque lié à une éventuelle indisponibilité des produits.

Elle fixe la durée de la procédure contradictoire. Cette procédure contradictoire permet à l'opérateur :

- de faire valoir ses observations ;
- de proposer les mesures conservatoires pour faire cesser le trouble constaté ;
- de présenter les dispositions qu'il envisage de prendre ;
- le cas échéant, les délais qu'il estime nécessaires.

L'ANSM évalue cette réponse.

Lorsque les dispositions prises par l'opérateur au cours de la période contradictoire répondent pleinement aux exigences envisagées dans le cadre du projet de décision de police sanitaire, l'ANSM peut, le cas échéant, ne pas adopter la décision initialement envisagée.

Lorsqu'elles sont adoptées, les décisions de police sanitaire sont publiées sur le site de l'ANSM jusqu'à leur abrogation. Elles sont alors mentionnées comme telles et retirées du site internet.

Lorsqu'elles concernent des établissements pour lesquels l'ANSM a charge de certifier la conformité à

the consent of the subjects participating in clinical trials;

- the observations are reiterated, in particular where they have previously lead to an injunction;
- the findings show a significant lack of justification for the safety of the subjects involved in a clinical trial or to support the quality, safety or efficacy of a health product;
- the findings highlight the manipulation of data that can affect the safety of the subjects involved in a clinical trial or the justifications to support the quality, safety or efficacy of a health product.

Where such a procedure is initiated, the ANSM shall notify the operator of its intention to adopt a health policy decision and:

- describes the facts and the enforceable regulation leading to this decision;
- defines the nature of the provisions and deadlines envisaged taking into account the implications for patients, including the risk linked to a possible shortage of health products.

The duration of the contradictory procedure is set. This contradictory procedure allows the operator:

- to submit its observations;
- to propose measures to stop the disorder;
- to present the measures that it intends to take;
- where appropriate, the time limits which it deems necessary.

The ANSM assesses this reply.

When the measures taken by the operator during the contradictory period fully meet the requirements envisaged under the draft health policy decision, the ANSM may not, where appropriate, adopt the decision initially envisaged.

When adopted, the health policy decisions are published on the ANSM website until they are revoked. They are then mentioned as such and removed from the website.

Where they concern sites for which the ANSM certifies compliance with good practices, health policy

des bonnes pratiques, les décisions de police sanitaire conduisent au retrait du dit certificat ou à la limitation de son champ et l'ANSM en informe ses partenaires (Union européenne, OCDE, PIC/S ...) selon les procédures en vigueur.

VI. SANCTIONS SUSCEPTIBLES D'ÊTRE ADOPTÉES OU PROPOSÉES

1. Sanctions financières

Dans les cas prévus par la loi, l'ANSM a la faculté de mettre en œuvre des sanctions financières en application notamment de l'article L. 5312-4-1 du CSP. Ces sanctions financières peuvent, le cas échéant, être assorties d'une astreinte jusqu'à régularisation de la situation. Les modalités de détermination du montant de ces sanctions financières font l'objet de lignes directrices rendues publiques sur le site internet de l'ANSM.

Elles ne sont pas cumulables avec les poursuites pénales.

A l'issue d'une inspection, l'ANSM envisage la mise en œuvre de sanctions financières notamment dès lors :

- que les constats résultent d'une volonté délibérée de l'opérateur de se soustraire à une obligation lui incombant ;
- que les constats révèlent une réitération ou une poursuite dans le temps de non respects de la réglementation (notamment injonctions consécutives, pouvant éventuellement concerner des manquements identiques ou différents, ou injonction non régularisée).

2. Propositions de suites pénales

En application des articles L. 5411-1 et L.5412-1 du CSP, les inspecteurs de l'ANSM, habilités et assermentés, ont qualité pour rechercher et constater les infractions relatives aux produits de santé pour lesquels l'ANSM est compétente. Les procès-verbaux relevant leurs constats font foi en justice jusqu'à preuve du contraire.

La transmission de procès-verbaux de constats d'infractions au Parquet est tout particulièrement indispensable dès lors que les constats réalisés montrent :

- la mise en danger effective de la vie ou de la santé de patients, de consommateurs, de donneurs ou de sujets participant à un essai ;
- des pratiques visant à délibérément se soustraire à une obligation réglementaire

decisions lead to the withdrawal of such certificate or the restriction of its scope and the ANSM shall inform its partners (European Union, OECD, PIC/S...) in accordance with current procedures.

VI. PENALTIES MAY BE ADOPTED OR PROPOSED

1. Financial penalties

In the cases provided by the law, the ANSM has the possibility to implement financial penalties pursuant to Article L. 5312-4-1 of the CSP. Such penalties may, where appropriate, provides for a daily fine until the situation has been regularised. The rules for determining the amount of these financial penalties are defined in guidelines published on the ANSM website.

Financial penalties cannot be cumulated with legal prosecution.

After an inspection, the ANSM considers the implementation of financial penalties in particular when:

- the findings are the result of a deliberate intention of the operator to avoid an obligation;
- the findings show a reoccurrence or continuation over time of breaches of the regulation (such as consecutive injunctions, eventually concerning identical or different deficiencies not remedied, or injunction not regularised).

2. Proposals of legal prosecution

Pursuant to Articles L. 5411-1 and L. 5412-1 of the CSP, ANSM inspectors, authorised and sworn-in, are empowered to investigate and report infringements concerning health products for which the ANSM has jurisdiction. The minutes of their legal findings are authentic until proven otherwise.

The transmission of minutes of infringements to the Public Prosecutor's Office is particularly essential whenever the findings show:

- endangerment of the life or health of patients, consumers, donors or subjects participating in a clinical trial;
- practices aimed at deliberately negating a regulatory obligation pertaining to the quality, safety and efficacy of health products;

- importante pour la qualité, la sécurité et l'efficacité des produits de santé ;
- un non-respect manifeste et important de règles éthiques relatives notamment aux donneurs ou aux personnes se prêtant à une recherche biomédicale ;
- le non-respect d'une décision de police sanitaire prise par l'ANSM.

Les suites pénales proposées au Parquet peuvent se cumuler avec les mesures administratives prises aux chapitres IV et V ci-dessus et avec les suites ordinaires proposées au chapitre VI.3 ci-dessous. Elles ne sont pas cumulables avec les sanctions financières.

3. Propositions de suites ordinaires

En application de l'article R. 4234-1 du CSP, l'ANSM a la faculté de porter plainte auprès de la section compétente du Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens.

L'ANSM envisage cette possibilité dès lors notamment que les manquements par rapport au code de déontologie notamment d'un pharmacien responsable ou d'un pharmacien responsable intérimaire ou d'un pharmacien délégué en exercice dans un établissement pharmaceutique :

- ont pu exposer des patients, des sujets participants à un essai à un risque anormal ;
- ont conduit à ce que l'exercice de la responsabilité pharmaceutique ne soit pas mis en œuvre de manière appropriée ;
- n'ont pas empêché des pratiques non conformes à la réglementation et d'une gravité particulière.

Les plaintes déposées par l'ANSM sont instruites par les instances ordinaires dans les conditions prévues par le CSP.

L'ANSM peut également adresser des signalements à l'Ordre des Médecins dès lors qu'elle a connaissance de faits susceptibles d'engager des poursuites ordinaires.

Les suites ordinaires proposées peuvent se cumuler avec les mesures administratives prises aux chapitres IV et V ci-dessus et avec les sanctions mentionnées au chapitre VI ci-dessus.

- a manifest and important breach of ethical rules relating in particular to donors or persons participating in biomedical research;
- a violation to a health policy decision taken by the ANSM.

The legal prosecution proposed to the Public Prosecutor's Office may be combined with administrative measures detailed in chapters IV and V and with the disciplinary measures proposed in chapter VI.3. They shall not be cumulated with financial penalties.

3. Proposals of disciplinary measures

Pursuant to Article R. 4234-1 of the CSP, the ANSM may complain to the relevant section of the "Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens" (National council of pharmacists).

The ANSM considers in particular this possibility for a responsible pharmacist (Qualified Person) or an interim responsible pharmacist or a deputy pharmacist when shortcomings in relation to the code of deontology in a pharmaceutical establishment:

- could have exposed patients or subjects participating in a clinical trial to an abnormal risk;
- have led to the exercise of pharmaceutical duties in an inappropriate manner;
- have not prevented non-compliant practices of a particular severity.

The ANSM complaints are investigated by the relevant Council's chamber under the conditions laid down in the CSP.

The ANSM may also notify to the "Conseil National de l'Ordre des Médecins" (National Medical Council) when aware of facts potentially leading to disciplinary proceedings.

The disciplinary measures proposed may be combined with administrative measures detailed in chapters IV and V and with the penalties referred to in chapter VI.