

# Actualités de la direction de l'inspection

Réunion d'information à destination des opérateurs  
« matières premières à usage pharmaceutique »

*DIRECTION DE L'INSPECTION*



**Jacques Morénas**  
Directeur par intérim  
Direction de l'inspection

23 Novembre 2017  
ANSM (Saint-Denis)

# Sommaire de la présentation

- ◆ Gestion de la conformité
  - Présentation des lignes directrices relatives aux suites d'inspection
  - Retour sur l'année 2016
- ◆ Amélioration de l'harmonisation aux niveaux européen et international
  - Europe
  - PIC/S – ICMRA
  - ARM EU / USA
- ◆ Priorisation des inspections
- ◆ Focus sur le campagne fournisseurs de MPUP

# Pourquoi envisager des lignes directrices relatives aux suites d'inspection

- ◆ De telles « lignes directrices » ne constituent pas une obligation réglementaire
- ◆ Leur établissement est sous-tendu par :
  - Le principe de transparence qui anime l'action de l'ANSM
  - Le nécessité de prévisibilité et de lisibilité de l'action publique
- ◆ Elles sont rendues particulièrement utiles par une connaissance parfois lacunaire que peuvent avoir certains opérateurs de ces procédures qui sont par nature exceptionnelles
- ◆ Elles constituent une politique de l'ANSM et n'ont donc pas fait l'objet d'une consultation préalable des opérateurs. Elles ont par contre fait l'objet d'une validation par la DG.

# Les « lignes directrices » rappellent quelques principes fondamentaux

- ◆ Le principe général de responsabilité de l'opérateur
  - L'ANSM ne se substitue pas à l'opérateur dans sa responsabilité
  - Elle évalue la qualité des engagements pris par les opérateurs à l'issue des inspections
  - La mise en œuvre de ces engagements fait l'objet d'une vérification ultérieure
- ◆ Les principes qui guident l'action de l'ANSM
  - L'objectivité
  - La transparence (publication des décisions opposables)
  - L'impartialité
  - La proportionnalité
  - Le contradictoire
  - La lisibilité pour les opérateurs et plus globalement pour tous les publics concernés

# Les LD présentent les suites **non contraignantes**

## Rappel à la loi

Quand

Des constats inattendus par leur gravité ou leur nature ont été réalisés

Objectif

Demander à l'opérateur de mettre en œuvre un plan d'action particulièrement déterminé

Utilisation

Prise en compte par l'ANSM pour son programme d'inspection (priorisation des inspections)

# Exemple de rappel à la loi

Vous trouverez ci-joint et dans les conditions prévues aux articles R.5313-3 et R.5313-5 du code de la santé publique, le rapport préliminaire établi à la suite de cette mission d'inspection.

J'appelle notamment votre attention sur les **écarts suivants** aux Bonnes Pratiques de Fabrication, relevés lors de cette inspection :

- L'écart majeur **E6**, relatifs à des défaillances dans la gestion des accès au système informatique de supervision des installations ;
- L'écart majeur **E9**, relatif à des défaillances dans la gestion et le contrôle des matières entrantes ;
- L'écart majeur **E11**, relatif à des insuffisances dans la maîtrise de l'intégrité des données générées par les systèmes informatisés du laboratoire de contrôle.

Vous vous attacherez tout particulièrement à mettre en œuvre toutes les dispositions utiles pour apporter les corrections nécessaires à la mise en conformité de votre établissement avec les textes en vigueur.

Je vous informe que faute de votre part d'apporter des réponses satisfaisantes ou de procéder rapidement aux aménagements nécessaires, vous vous exposeriez à des mesures de police administrative de nature à remettre notamment en cause, en tout ou partie, l'autorisation des activités de votre établissement.

Je vous prie d'agréer, Monsieur, l'assurance de ma considération distinguée.

Le Directeur Adjoint de l'Inspection



Jacques MORENAS

# Les LD présentent les suites non contraignantes mais urgentes

## Lettre de mise en garde

Quand

Un risque immédiat pour les patients est identifié

Objectif

Demander à l'opérateur de prendre les dispositions appropriées sans attendre les suites administratives

Utilisation

Dans le cas où l'ANSM envisage à brève échéance des mesures de police sanitaire

### Exemples :

Cas de production de SA à destination de médicaments injectables et susceptibles d'être fortement contaminées

Fraude analytique pour transformer un résultat non conforme en résultat conforme

# Les LD présentent les suites **contraignantes**

## Injonction

Quand

Des manquements importants ont été constatés sans risque direct ou immédiat

Objectif

Imposer des délais de mise en conformité sur un plan d'actions

Utilisation

La bonne mise en œuvre fait l'objet d'une vérification par l'Ansm

# Exemple d'injonction publiée

**INJONCTION N° 17MPF- -INJ**  
**portant sur l'établissement « [REDACTED] »,**  
**situé [REDACTED]**

**Prise en application des articles L.5311-1, L.5312-4-3, L.5313-1 du Code de la Santé Publique**

L'inspection de l'établissement de fabrication de matières premières à usage pharmaceutique « [REDACTED] » situé [REDACTED], réalisée du [REDACTED] par des inspecteurs de l'ANSM, a mis en évidence des non conformités et manquements importants, qui ont déjà été notifiés dans une lettre préalable à injonction en date du [REDACTED]. A la suite de cette inspection et des réponses apportées par l'établissement, les non conformités et manquements relevés n'ont pas été résolus de manière satisfaisante, s'agissant d'insuffisances relatives :

- a) aux ressources allouées à l'assurance qualité et à la maîtrise de la gestion de la qualité ;
- b) à la maîtrise de l'intégrité des données analytiques ;
- c) aux opérations de mélange de lots de substance active ;
- d) à la gestion des risques de contamination dans les ateliers de production ;
- e) à la politique de validation des nettoyages ;
- f) au suivi du statut de validation des méthodes analytiques ;
- g) à la maîtrise des sous-traitants de fabrication.

Compte tenu de l'importance de ces non-conformités et manquements aux textes en vigueur, d'une part, et des réponses de l'établissement par courrier reçu le [REDACTED] d'autre part, l'ANSM enjoint l'établissement « [REDACTED] » de :

1. Mettre en place sous **6 mois** une organisation qualité dotée de ressources adaptées ;
2. Mettre en œuvre de façon effective sous **3 mois** des processus de gestion de la qualité robustes et efficaces basés sur les principes de gestion du risque ;
3. Déployer sous **12 mois** des systèmes informatisés permettant d'assurer l'intégrité des données analytiques ;
4. Mettre en œuvre de façon effective sous **1 mois** une gestion robuste des mélanges de lots ;
5. Procéder sous **4 mois** à une évaluation qualité des mélanges de lots déjà réalisés et encore sur le marché en collaboration avec les clients concernés ;
6. Mettre en place sous **6 mois** des mesures permettant de réduire les risques de contamination notamment dans les domaines de la conception des locaux et de l'entretien des équipements ;
7. Valider et déployer sous **6 mois** les méthodes analytiques utilisées pour la vérification et la validation du nettoyage ;
8. Elaborer et mettre en œuvre de façon effective sous **12 mois** une stratégie et un plan de validation du nettoyage. Ce plan devra inclure l'ensemble des équipements critiques et prendre en compte le calcul des limites de résidus basées sur l'activité et la toxicité des matières ;
9. Mettre en place sous **2 mois** un système efficace de gestion des sous-traitants de fabrication.

Fait à Saint-Denis le, [REDACTED]

Le Directeur Régional de l'Inspection



Jacques MORENAS

# Les LD présentent les suites **contraignantes**

## Décision de police sanitaire

Quand

La sécurité des personnes est en jeu, la qualité des produits est gravement compromise

Objectif

Faire cesser le risque

Utilisation

La bonne mise en œuvre fait l'objet d'une vérification par l'ANSM

### Exemples :

Suspension d'un établissement, d'une activité de fabrication, prescription de mesures de surveillance particulière

# Exemple de DPS publiée

DECISION du [REDACTED]

portant suspension de la fabrication, du conditionnement, de la mise sur le marché, de la distribution, de l'exportation, ainsi que de l'utilisation des matières premières fabriquées par la société [REDACTED] sur le site de [REDACTED] et destinées à entrer dans la composition de médicaments, de dispositifs médicaux ou de produits cosmétiques, sauf conditions particulières,

et

portant retrait des médicaments, des dispositifs médicaux ou des produits cosmétiques qui intègrent dans leur composition des matières premières fabriquées par la société [REDACTED] sur le site de [REDACTED] sauf conditions particulières.

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

Vu la directive 2001/83/CE modifiée instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain ;

Vu la directive 93/42/CEE modifiée du conseil du 14 juin 1993 relative aux dispositifs médicaux ;

Vu le règlement (CE) n°1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 modifié relatif aux produits cosmétiques ;

Vu la norme NF EN ISO 22716 de janvier 2008 relative aux bonnes pratiques de fabrication des produits cosmétiques dont les références ont été publiées au Journal officiel de l'Union Européenne du 21 avril 2011 ;

Vu la monographie de la pharmacopée européenne 8<sup>ème</sup> édition n°2034 « Substances pour usage pharmaceutique » ;

Vu la cinquième partie du code de la santé publique (CSP) et notamment les articles L. 5131-1, L. 5131-3, L. 5138-1, L. 5138-2, L. 5138-3, L. 5311-1, L. 5312-1, L. 5312-3, R. 5313-4, R. 5313-5, R. 5138-1, et R. 5138-5, R. 5211-21, R. 5211-22, R. 5211-24, R. 5211-53 ;

Vu l'arrêté du 15 mars 2010, fixant les conditions de mise en œuvre des exigences essentielles applicables aux dispositifs médicaux, pris en application de l'article R. 5211-24 du CSP ;

Vu la décision modifiée du 4 décembre 2013 relative aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) et son annexe, et notamment sa partie II relative aux substances actives ;

Vu les réponses apportées par la société [REDACTED] en date du [REDACTED] et par les personnes responsables de la mise sur le marché de médicaments, de dispositifs médicaux ou de produits cosmétiques jusqu'à la date du [REDACTED].

Considérant l'inspection réalisée du [REDACTED] par un inspecteur de l'ANSM sur le site de Lannilis (Finistère) de la société [REDACTED] ;

Considérant que la société [REDACTED] fabrique sur le site de [REDACTED] et distribue des matières premières, principalement de l'acide alginique et ses sels, destinées à être utilisées par des établissements fabricant des produits mentionnés à l'article L. 5311-1 du code de la santé publique, notamment des médicaments, des produits cosmétiques et des dispositifs médicaux ;

Considérant de surcroît qu'il a été signalé à la société [REDACTED], neuf réclamations de patients pour défaut de qualité d'un médicament relatif à un mauvais goût et une odeur de poisson dont une accompagnée de la notification d'un cas de pharmacovigilance relatif à une réaction de type éruption cutanée concernant un lot de substance active provenant du site de [REDACTED] et fabriqué par mélange de cinq lots de produits semi-ouvrés non-conformes en matière de qualité microbiologique ;

Considérant qu'il résulte de ce qui précède, que l'ensemble des activités de la société [REDACTED] localisée sur le site de [REDACTED] sur des matières premières destinées à entrer dans la composition de médicaments, de dispositifs médicaux ou de produits cosmétiques sont susceptibles de présenter un danger pour la santé humaine, et qu'il convient en conséquence de suspendre l'ensemble de ces activités ainsi que l'utilisation de ces matières premières ;

Considérant qu'il résulte des dispositions de l'article L. 5312-1 que la suspension d'une activité relative à un produit présentant un danger ou susceptible de présenter un danger est limitée à une durée n'excédant pas un an ;

Considérant qu'il résulte de la suspicion de danger induite par l'utilisation de ces matières premières la nécessité de procéder au retrait des lots de médicaments, dispositifs médicaux ou produits cosmétiques en comportant, sauf démonstration au cas particulier d'une maîtrise satisfaisante du risque pour la santé humaine au regard de l'utilisation du produit de santé considéré ;

## DECIDE

**Article 1.** La fabrication, le conditionnement, la mise sur le marché, la distribution, l'exportation, et l'utilisation des matières premières fabriquées par la société [REDACTED] sur le site de [REDACTED] et destinées à entrer dans la composition de médicaments, de dispositifs médicaux ou de produits cosmétiques sont suspendues pour une durée n'excédant pas un an à compter de la publication de la présente décision.

**Article 2.** Pour les médicaments dont la disponibilité doit être assurée, une dérogation à l'article 1 peut être accordée par l'ANSM après soumission par les personnes responsables de leur mise sur le marché d'un rapport démontrant au cas particulier du médicament considéré une maîtrise du risque pour la santé humaine au regard de son utilisation.

**Article 3.** Les personnes responsables de la mise sur le marché des médicaments, des dispositifs médicaux ou des produits cosmétiques qui intègrent dans leur composition des matières premières fabriquées par la société [REDACTED] sur le site de [REDACTED] sont tenues de ne pas procéder à leur distribution et de procéder au retrait des produits sur le marché dans un délai maximum de 30 jours à compter de la publication de la présente décision.

**Article 4.** Par dérogation à l'article 3, et s'agissant de médicaments, de dispositifs médicaux ou de produits cosmétiques en cours de fabrication, en attente de distribution ou sur le marché, les personnes responsables peuvent sous leur responsabilité, procéder à leur distribution, ou ne pas procéder au retrait des produits sur le marché, sur la base d'un rapport démontrant au cas particulier du produit de santé considéré une maîtrise du risque pour la santé humaine au regard de son utilisation.

**Article 5.** La directrice des dispositifs médicaux thérapeutiques et des cosmétiques, le directeur de la surveillance, et le directeur de l'inspection sont chargés chacun en ce qui le concerne de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Journal officiel de la République française.

Fait le

François HEBERT

Directeur général adjoint

# Les LD présentent également les sanctions susceptibles d'être demandées

## Sanctions financières

- Pratiques délibérées pour se soustraire à des obligations
- Réitération ou poursuite dans le temps d'une non conformité

## Sanctions pénales

- Mise en danger de la santé
- Pratiques délibérées pour se soustraire à des obligations
- Non respect manifeste et important des règles éthiques
- Non respect d'une décision de police sanitaire

## Suites ordinaires

- Cas de manquements au code de déontologie :
- ayant conduit à exposer des patients à un risque anormal
  - démontrant un exercice inapproprié de la responsabilité pharmaceutique
  - n'ayant pas permis de faire cesser des manquements graves

# Exemple de sanction financière publiée

## Décide

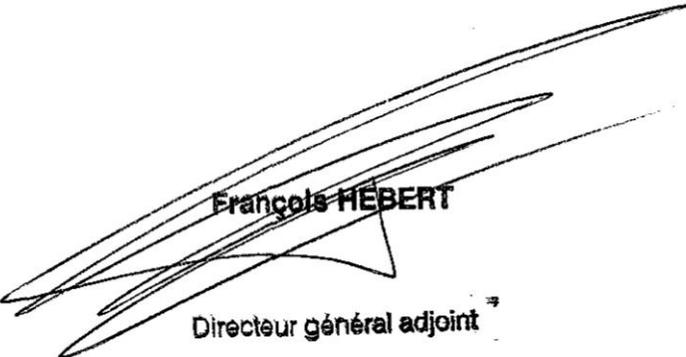
**Art. 1er** – Il est établi que la société [REDACTED] a enfreint les dispositions de l'article L.5121-5 du CSP.

**Art. 2** – Une sanction financière de 43 409 euros, liquidée selon les modalités fixées en annexe, est infligée à la société [REDACTED].

**Art. 3** – La société [REDACTED] est contrainte de se conformer aux prescriptions [REDACTED] qui lui sont applicables, notamment aux points 3.3.1 et 3.3.2, sous astreinte journalière de 300 euros par jour de retard à compter de la date à laquelle la présente décision est notifiée.

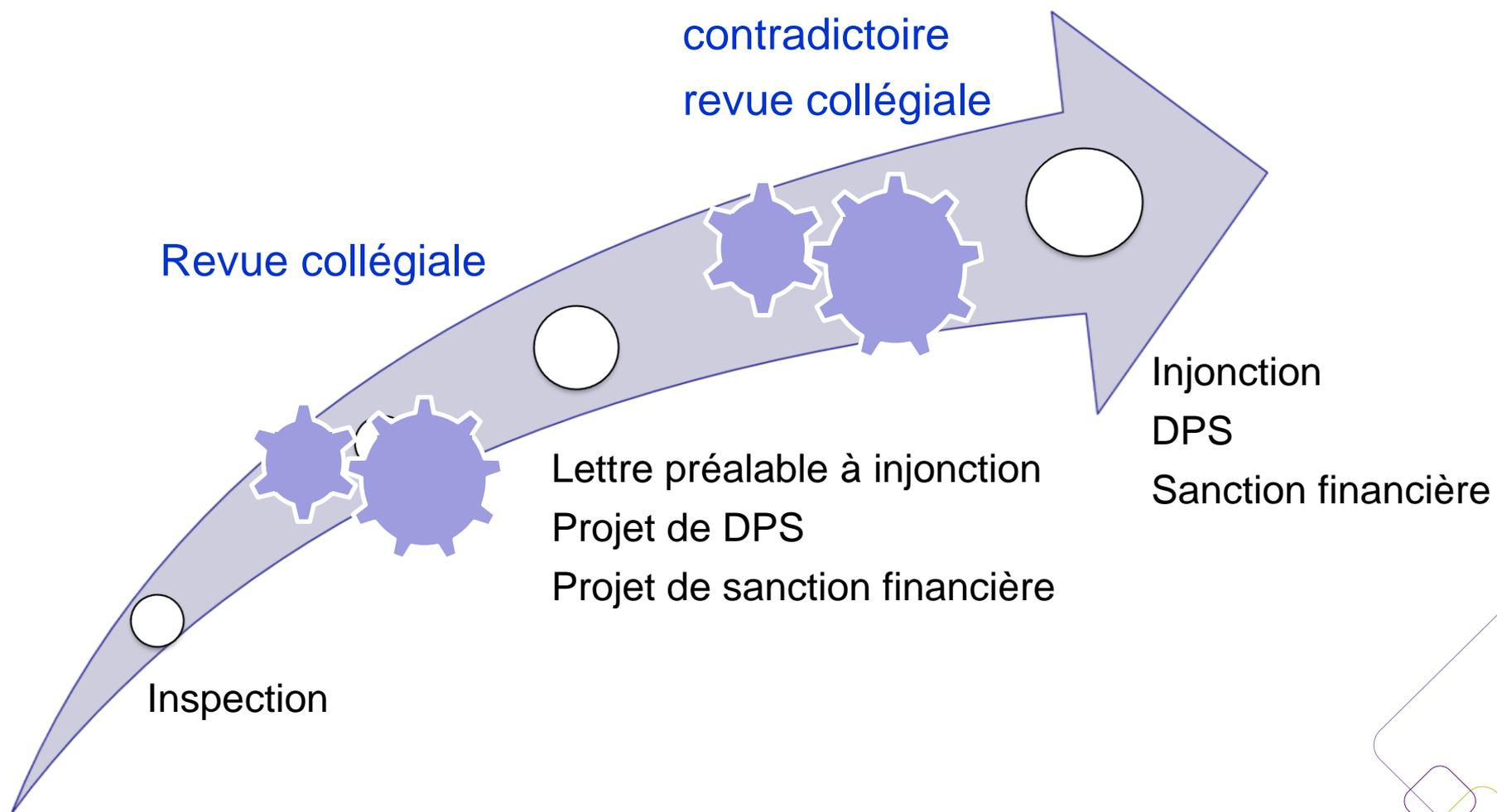
**Art. 4** – La présente décision est publiée sur le site internet de l'ANSM pendant une durée d'un mois.

Fait le 12 JUIL. 2016

  
François HEBERT

Directeur général adjoint

# Un processus aligné avec les principes



# Bilan 2016 des suites d'inspection

Bilan	2016	DI	PHARMA	PHARMA bio	MPUP	Essais et vigilance	Produits biologiques	PSL, LAC, MOT	DM, DM/DIV, COS
INJONCTIONS	Projets	73	22	5	3	7	4	2	32
	Décisions	58	17	2	2	6	4	1	25
DPS	Projets	15	4	1	0	1	0	0	10
	Décisions	8	3	1	0	0	0	0	4
Non compliance reports		5	0	0	5	NA	NA	NA	NA

## Suites pénales en 2016 :

19 inspections en recherche d'infractions

10 PV constatant des infractions transmis aux

Parquets (50% pour des activités pharmaceutiques)

# Sommaire de la présentation

- ◆ Gestion de la conformité
  - Présentation des lignes directrices relatives aux suites d'inspection
  - Retour sur l'année 2016
- ◆ Amélioration de l'harmonisation aux niveaux européen et international
  - Europe
  - PIC/S – ICMRA
  - ARM EU / USA
- ◆ Priorisation des inspections
- ◆ Focus sur le campagne fournisseurs de MPUP

# Travaux européens

## Compliance management

- ◆ Sur proposition de plusieurs EM dont la France, le Groupe de travail des inspecteurs BPF/BPD de l'EMA élabore une procédure communautaire
- ◆ Visé à
  - Gérer les « zones grises » comprises entre une certification BPF/BPD sans restriction et un avis de non-conformité aux BPF/BPD
  - à soutenir une approche **harmonisée** dans l'Union afin de s'assurer que les activités sont ramenées en conformité avec les Bonnes Pratiques en vigueur
- ◆ Principes des rappels à la loi, « warning letters », « cautionary letters » et « conditioned approvals ».

# Travaux internationaux

## ◆ PIC/S

- Harmonisation des pratiques et de la formation des inspecteurs BPF et BPD dans le domaine des médicaments et des principes actifs
- Guide des BPF PIC/S quasi identique au guide européen
- 54 autorités participantes au 1er janvier 2018 avec l'adhésion des agences de l'Iran, du Mexique et de la Turquie
- Processus de réévaluation régulière des autorités participantes

## ◆ ICMRA

- Initiative d'un réseau international de chefs d'agence
- Projet BPF visant à faciliter l'échange d'information entre autorités compétentes reconnues (PIC/S) devant permettre de réduire le nombre d'inspection

## ◆ et l'ARM EU – US ...

# Sommaire de la présentation

- ◆ Gestion de la conformité
  - Présentation des lignes directrices relatives aux suites d'inspection
  - Retour sur l'année 2016
- ◆ Amélioration de l'harmonisation aux niveaux européen et international
  - Europe
  - PIC/S – ICMRA
  - ARM EU / USA
- ◆ Priorisation des inspections
- ◆ Focus sur le campagne fournisseurs de MPUP

# Programmation des inspections en fonction du risque

- ◆ Les ressources, finies, imposent de faire un choix d'allocation qui prend en compte :

- une identification des sites à inspecter
- et une méthode d'inspection



- ◆ Principes QRM introduits à l'article R. 5313-4 du CSP

*Afin de contrôler l'application des lois et règlements [...], les inspecteurs de l'ANSM [...] procèdent, **en fonction notamment du risque** susceptible d'affecter la qualité ou la sécurité des produits, à l'inspection, le cas échéant **inopinée**, [...] que des établissements assurant la fabrication, l'importation et la distribution de matières premières à usage pharmaceutique.*

- ◆ Principes QRM mis œuvre à l'ANSM depuis **début 2010** pour les établissements MPUP, puis étendus progressivement à tous les secteurs d'inspection.

# L'approche usuelle : cotation du risque basée sur la connaissance des installations

- ◆ Méthode “score” semi quantitative basée sur les travaux du PIC/S

$$\begin{array}{ccccc} \text{Niveau de} & = & \text{Risque} & + & \text{Risque} \\ \text{risque global} & & \text{intrinsèque} & & \text{de non-conformité} \\ \text{(NRG)} & & \text{(RI)} & & \text{(RNC)} \end{array}$$

- ◆ Risque intrinsèque (RI)

- RI déterminé sur la base des données soumises dans le dossier établissement, de la connaissance des usages en aval, du traitement des signaux et de la connaissance du tissu industriel

- ◆ Risque de non conformité (RNC)

- RNC uniquement pris en compte pour les sites déjà inspectés
- Exemples de critères
  - ❖ Nombre d'écarts critiques, majeurs et “autres”
  - ❖ Mise en œuvre du plan d'actions de la dernière inspection

- ◆ Une fréquence d'inspection en est déduite

		NRI		
		B	M	H
NRNC	B	5 ans	4 ans	3 ans
	M	3 ans	2 ans	1,5 an
	H	2 ans	1,5 an	1 an

# Sommaire de la présentation

- ◆ Gestion de la conformité
  - Présentation des lignes directrices relatives aux suites d'inspection
  - Retour sur l'année 2016
- ◆ Amélioration de l'harmonisation aux niveaux européen et international
  - Europe
  - PIC/S – ICMRA
  - ARM EU / USA
- ◆ Priorisation des inspections
- ◆ Focus sur le campagne fournisseurs de MPUP

# Gestion des fournisseurs de MPUP par les établissements pharmaceutiques

- ◆ Campagne d'inspections conduite fin 2015 par les pôles IPPLF 1 & 2
  
- ◆ Déclencheurs
  - Évolutions réglementaires
    - ❖ révision chapitre 5 de la Partie I des BPF
    - ❖ nouvelles lignes directrices du 19 mars 2015 sur les excipients
  - Manquements récurrents observés lors des inspections d'établissements fabricants de PF

# Gestion des fournisseurs de MPUP par les établissements pharmaceutiques

## ◆ Cadrage

- 15 établissements pharmaceutiques couverts
- 3 thématiques principales abordées
  - ❖ recueil de données relatives à la gestion des fournisseurs de MPUP
  - ❖ vérification de la conformité aux référentiels
  - ❖ état des lieux par rapport à la mise en place de futurs référentiels.

## ◆ Synthèse d'inspection publique

[http://ansm.sante.fr/Activites/Syntheses-des-campagnes-d-inspection/Gestion-des-fournisseurs-de-matieres-premieres-a-usage-pharmaceutique-MPUP/\(offset\)/1](http://ansm.sante.fr/Activites/Syntheses-des-campagnes-d-inspection/Gestion-des-fournisseurs-de-matieres-premieres-a-usage-pharmaceutique-MPUP/(offset)/1)

# Gestion des fournisseurs de MPUP par les établissements pharmaceutiques

- ◆ Etat des lieux des pratiques globalement satisfaisant
- ◆ Néanmoins des réserves :
  - Variabilité importante des modalités de gestion des fournisseurs de MPUP d'un établissement fabricant de PF à un autre.
  - Gestion plus aboutie lorsqu'il s'agit de SA plutôt que d'excipients
  - Efforts à fournir dans la rédaction des cahiers des charges (client/fournisseur)
  - Efforts à fournir dans la réalisation des audits correspondants chez les fournisseurs.

### **Avertissement**

- Lien d'intérêt : personnel salarié de l'ANSM (opérateur de l'Etat).
- 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.