

Les activités d'inspection de l'ANSM et l'information des patients

Tiphaine CANARELLI

Chef du pôle information du public et des professionnels de santé, ANSM

Gaëtan RUDANT

Directeur de l'inspection, ANSM

Modération :

Pascale COURATIER

Présidente de l'Association française pour la
prévention des allergies (AFPRAL)

La direction de l'Inspection ... des valeurs...



Impartialité



Transparence



Compétence



Rigueur



Engagement

Inspecter



Des chiffres

74 postes d'inspecteurs sur 125 agents
2015 : 629 inspections



Des domaines

DM, DIV, COS, MPUP, PHARMA, PHARMA BIO,
OTC, LAC, PSL, MOT, Essais cliniques, PV,
essais de sécurité, MV



Des activités

Fabrication
Essais
Vigilances



Un processus

...

Le processus...





Programmation



Un programme de travail formalisé annuellement

- Inspections requises réglementairement
- Inspections de suivi
- Inspections demandées par des autorités tierces
- Inspections par campagne thématique
- Inspections sur signalement



Deux schémas de priorisation par le risque

- **Par une approche semi-quantitative :**
 - Matières premières à usage pharmaceutique, Établissements pharmaceutiques, OTC...
- **Par une approche par campagne thématique définie sur la base des signaux reçus**
 - DM, DIV, COS, EC, MV



Préparation

De la théorie...



Démarche et contrôle qualité

Nous avons instauré une **méthodologie intransigeante** qui rythme l'organisation interne de notre entreprise. Qu'il s'agisse de fabrication de solutions titrées prêtes à l'emploi ou fabriquées suivant votre formulation, de stockage de produits chimiques, de matériels et petits équipements destinés aux laboratoires, **les contrôles de qualité sont réalisés systématiquement**, à chacune des phases de leur élaboration ou de leur présence sur la zone de stockage.

... à la pratique sur le terrain

Production...



Matière première telle que l'eau...



Condition de stockage...





Inspection sur site

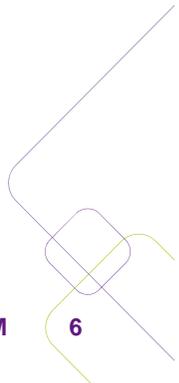
Quand on cherche...



...Avec détermination...



On trouve...





Rapport d'inspection

Le rapport est émis dans le cadre d'une procédure contradictoire permettant l'établissement d'un plan d'action.

Les écarts sont côtés en gravité (critiques, majeurs, autres).

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

Inspection Directorate
Trials and vigilance division
Person in charge of the Site: Julien Laporte
Tel: +33 1 55 87 40 27
Fax: +33 1 55 87 40 13
E-mail: julien.laporte@ansm.sante.fr
Ref: GCP-132301/02-FR

Preliminary inspection report

Site inspected	Semler Research Center Pvt Ltd
Name	75A, 15 th Cross, 1 st Phase.
Address	J.P. Nagar, Bangalore-560078
Activities	CRO
Re:	Inspection of the bioequivalence study entitled: "A randomized, open label, balanced, single center, two treatment, two period, two sequence, single dose, crossover bioequivalence study of fixed dose combination containing Atovaquone 250 mg and Proguanil Hydrochloride 100 mg tablets of HETERO LABS LTD, Hyderabad, India and MALARONE® (containing Atovaquone 250 mg and Proguanil Hydrochloride 100 mg) tablets of GlaxoSmithKline BV, Huister Heideweg 62, 3705 LZ ZEIST in healthy human adult subjects, under fed conditions". Trial reference: S-11-311
Inspection reference:	GCP-132301/02-FR
Date of the mission letter:	28 August 2013
Inspectorial:	Julien Laporte (ANSM) Martin Lavén (Swedish medical products agency)
Inspection dates:	15-19 October 2013
Preliminary report date:	5 December 2013



Gestion des suites

... pour, au final, prendre des décisions ...

Positives...

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

Certificat/Certificate No: HPF/FR027/2013

CERTIFICAT DE CONFORMITE AUX BONNES PRATIQUES DE FABRICATION
Certificate of GMP compliance of a manufacturer

PARTIE I / PART I

Delivré après une inspection selon les dispositions de l'article 111(5) de la directive 2001/83/CE modifiée,
Issued following an inspection in accordance with article 111(5) of the amended Directive 2001/83/EC,

Le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), autorité française
compétente, confirme les éléments suivants :
The General Director of the French National Agency for Medicines and Health Products Safety (ANSM), the competent authority of
France, confirms the following:

L'établissement pharmaceutique de fabrication
The site of manufacture

De la société
Of the company

Où le siège social est établi à
Where legally registered address is

Incluse à
the address

GENZYME POLYCLONALS SAS

23 boulevard Charbaud de la Bruyère
69007 LYON

23 boulevard Charbaud de la Bruyère
69007 LYON

... ou Négatives

DECISION DE POLICE SANITAIRE

Portant suspension de mise sur le marché, de distribution, d'importation, d'exportation et d'utilisation
du dispositif médical de diagnostic in vitro dénommé [REDACTED]
fabriqué et mis sur le marché par la société [REDACTED]
ainsi que retrait de ce produit.

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

Vu la directive 98/79/CE modifiée du Parlement européen et du Conseil du 27 octobre 1998 relative aux
dispositifs médicaux de diagnostic in vitro ;

Vu la cinquième partie du code de la santé publique (CSP), notamment les articles L.5311-1, L.5312-1 à
L.5312-3, L.5313-1, L.5221-1 à L.5222-3, R.5211-4, et R.5221-6 et suivants ;

Vu l'arrêté du 9 novembre 2004 fixant les conditions de mise en œuvre des exigences essentielles de santé et
de sécurité applicables aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (DMDIV) et définies aux articles
R.5221-15 et R.5221-16 du CSP ;

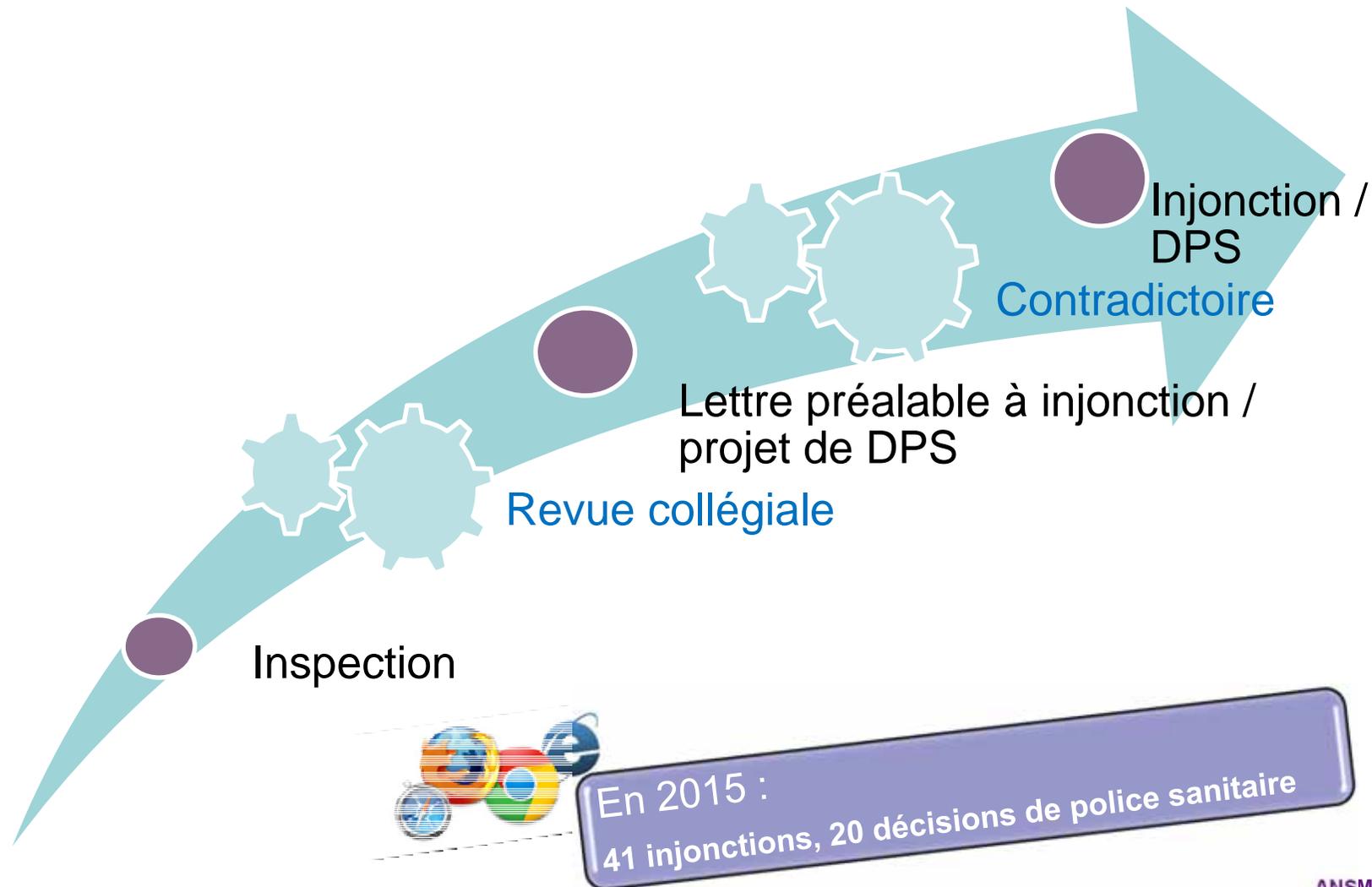
Vu l'arrêté du 9 novembre 2004 précisant les modalités d'application des procédures définies aux articles
R.5221-23 à R.5221-25 du CSP et relatives à l'évaluation de la conformité des DMDIV aux exigences
essentielles de santé et de sécurité ;

Vu l'arrêté du 9 novembre 2004 modifié fixant la liste des DMDIV mentionnés à l'article R.5221-6 du CSP ;

Vu la décision de la Commission du 3 février 2009 modifiant la décision 2002/364/CE portant spécifications
techniques communes des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro ;

Vu l'inspection réalisée les 12 et 13 septembre 2013 par les inspecteurs de l'Agence nationale de sécurité du
médicament et des produits de santé (ANSM) dans l'établissement de la société [REDACTED]
Bugats à Eckboisheim (67) visant à apprécier le respect des dispositions législatives et réglementaires relatives
aux activités de mise sur le marché et de distribution des DMDIV, notamment de tests rapides de diagnostic de

La décision d'injonction : un processus destiné à garantir la mise en conformité



AFFAIRE PIP (Poly Implant Prothèse)

Un démarrage sur les chapeaux de roue...



Mars
2010

01/03

Courrier recommandé d'un chirurgien signalant à l'ANSM un nombre anormal de ruptures de prothèses mammaires de la marque PIP

01 au
15/03

Préparation de l'inspection
Documentation sur les procédés et matières premières
Dont une photo (courrier anonyme) avec cubitainers en plastique étiquetés "SILOP"

15 au
17/03

Inspection
Bureaux PIP (Six-Fours-les-plages) - Site de production (La-Seyne-Sur-Mer)
Découverte de 9 tonnes de SILOP :
huile de silicone non agréée pour un usage médical pour le remplissage des prothèses
Consignation de 29 000 prothèses
Prélèvements de gel déposés au labo Montpellier

23/03

Retour sur place en présence de la gendarmerie + OCLAESP
(office central de lutte contre les atteintes à l'environnement et à la santé publique)

30/03

DPS
Suspension de mise sur le marché, distribution, exportation et utilisation des implants mammaires pré remplis de gel de silicone fabriqués par la société PIP et retrait des dispositifs en dépôt dans les établissements par le fabricant

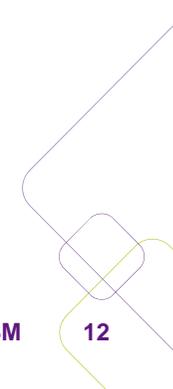




AFFAIRE PIP (Poly Implant Prothèse) Un dialogue qui s'installe dans le temps...

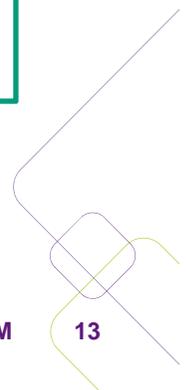
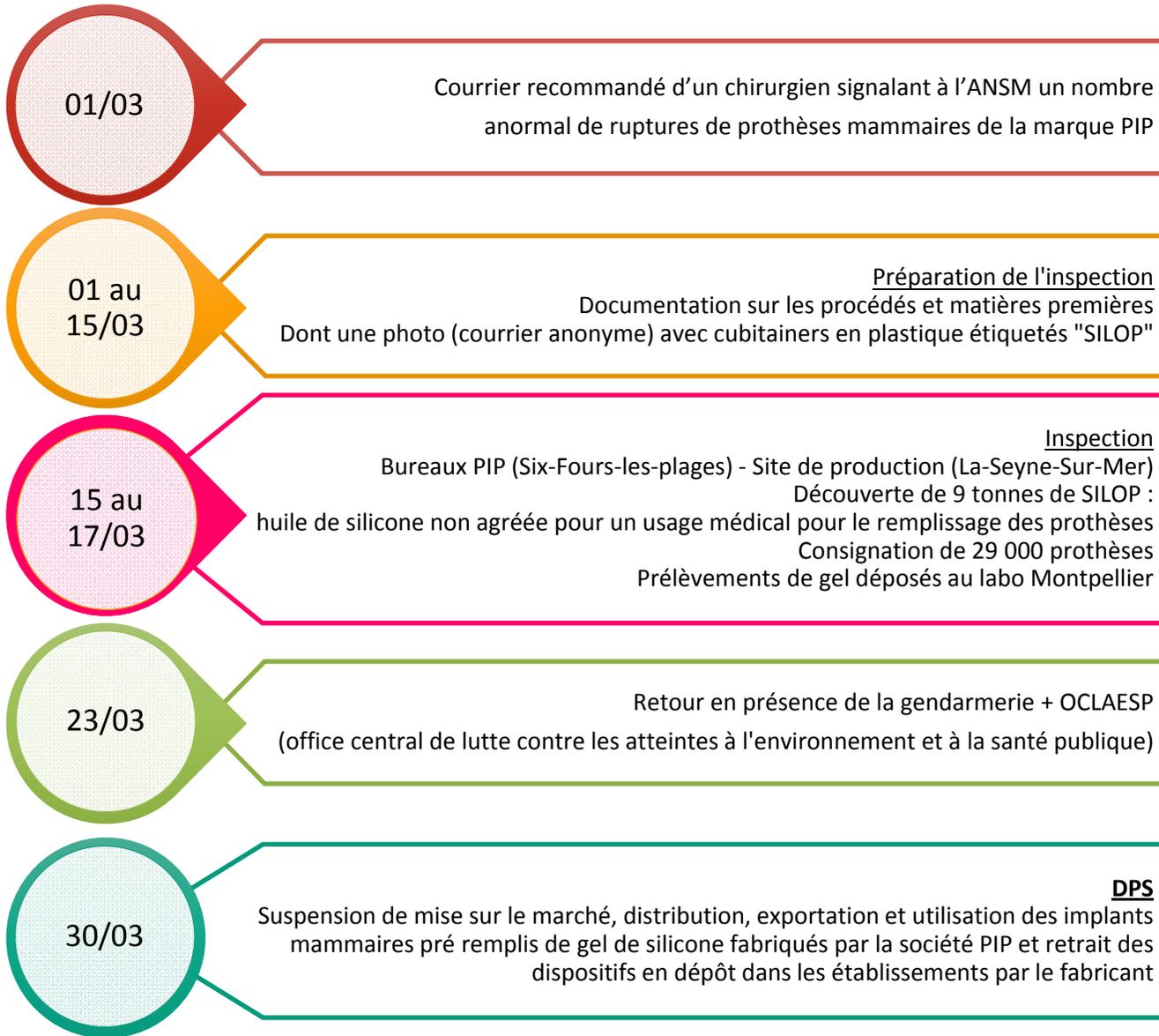
- ◆ Information étroite des professionnels de santé et du public à partir de la publication de la DPS et à toutes les étapes d'évaluation par les autorités de santé entre 2010 et 2012
(lettres aux professionnels de santé, communiqués de presse, points d'information, questions/réponses à destination des patientes...)
- ◆ Maintien de l'information et des échanges très réguliers depuis 2012 avec l'extension du suivi des implants mammaires des autres fabricants
 - Publication des bilans d'explantation et des événements indésirables
 - Informations pour le suivi des femmes (*questions/réponses...*)
 - Contacts réguliers avec les associations de femmes porteuses de PIP
(2 à 3 comités de suivi par an à la DGS)

AFFAIRE PIP (Poly Implant Prothèse)





Mars
2010





Mars
2010

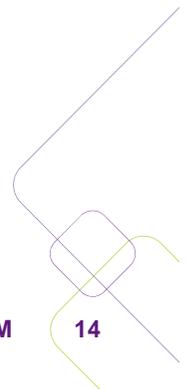
Sept
2010

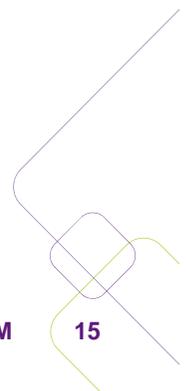
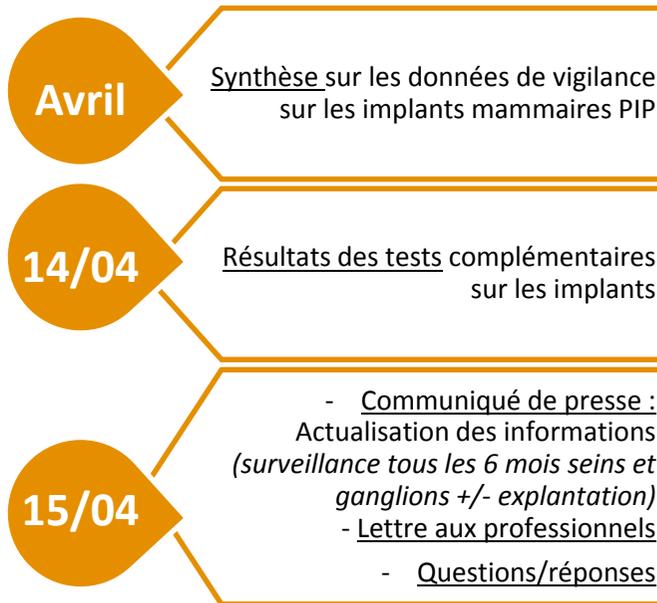
27/09

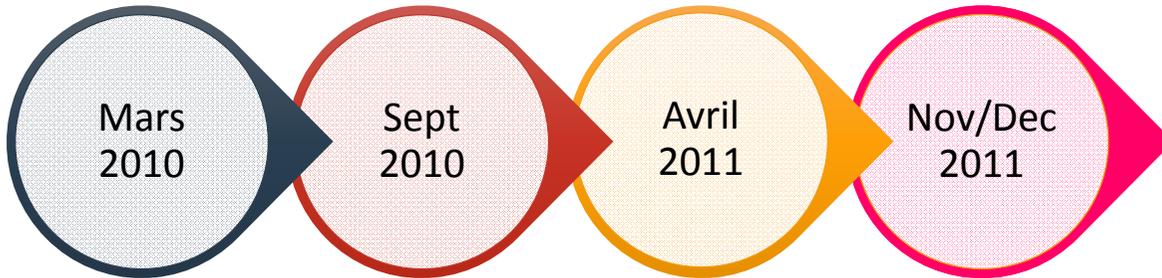
Lettre aux professionnels de santé suite aux résultats des tests
Informations / recommandations de sécurité sur les implants
(renforcement de la surveillance / explantation si rupture ou suspicion
de rupture)

28/09

Information sur les résultats des tests







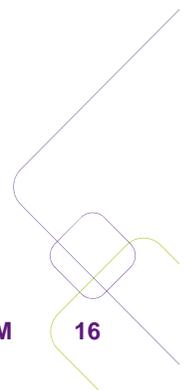
29/11 Lettre aux professionnels de santé
lymphome du sein anaplasique à
grandes cellules chez une femme ayant
porté des implants mammaires PIP

30/11 - Point d'information
- Questions/Réponses
- n° vert

30/11 Communiqué de presse
(*Actualisation des recommandations*)

08/12 - Point d'information
(*adénocarcinome*)
- Questions/Réponses
Cancers du sein et implants
mammaires

23/12 Communiqué de presse
(Ministère de la santé) et
lettre aux professionnels de santé
(*explantation préventive*)

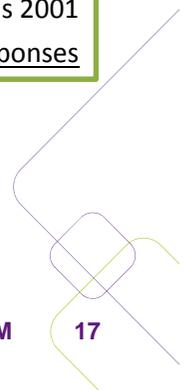


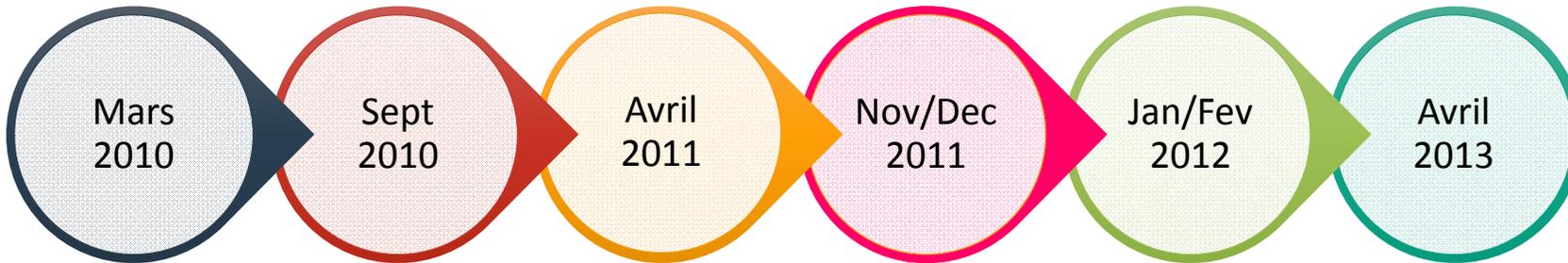


05/01 Conférence de presse :
Recommandations de l'explantation et suivi des patientes

01/02 Communiqué :
Rapport sur l'état des lieux sur les contrôles effectués

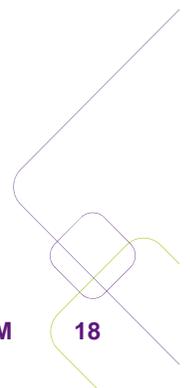
09/02 - Point d'information :
Mise à jour du bilan des ruptures et effets déclarés depuis 2001
- Questions /réponses





11/04

Etat des lieux à un an
des signalements
sur les prothèses
mammaires
implantables PIP



Affaire FUROSEMIDE 2013

-  Furosémide 40 mg (Lasilix 40 mg)
Traitement des œdèmes, HTA
-  Zopiclone 7,5mg (Imovane 7,5mg)
Traitement de l'insomnie

Vendredi 7 JUIN

14h00 :

Alerte

Découverte dans une boîte de Furosémide d'un comprimé de Zopiclone

17h00 :

Rappel de lots

Lots livrés du 27/03 au 03/05

Préparation du communiqué de presse

20h00 :

Information

Médias
Site de l'agence

Décision

Inspection sur site TEVA à Sens



Dimanche 9 JUIN

Décès Patient

Enquête judiciaire

Médiatisation

Interviews TV + radio
Point d'Information en ligne

Samedi 8 JUIN

Préparation de l'Inspection

Mise en place du numéro vert

Lundi 10 JUIN

Inspection

2 inspecteurs et 2 experts

Préparation des contrôles

Scellés, prélèvements

Appels patients ++

Signalements PV ++

→ Retrait tous les lots

CNOP → Pharmaciens

Point d'information mis à jour

Mardi 11 JUIN

Inspection

Rédaction du rapport

Information



Mercredi 12 → 19 JUIN

Analyse des échantillons

Jeudi 20 JUIN

2^{ème} inspection

Fin de l'alerte



Affaire STALLERGENES



APSI :
allergènes préparés
spécifiquement pour un individu

Inspection

18 et 19 novembre : inspection inopinée

Décision

02/12 : Suspension de l'autorisation
d'ouverture de l'établissement

Inspection

11 au 15 janvier : inspection
21/01 : présentation par Stallergènes
de mesures compensatoires
29/01 : levée partielle de la DPS
Reprise de la fabrication des venins

Inspection

1er au 05 février : inspection

Décision

09/03 : DPS reprise totale de production



Signaux

3 déclarations de rupture de stock d'Alyostal
(venins de guêpe et d'abeille)
Suite à la mise en place d'un nouveau logiciel

Signaux

Information de patients auprès des associations
Forum « allergie: Stallergènes désorganisé »

Information

03/12 : Contact avec associations de patients et point d'information sur
la suspension temporaire des activités de l'établissement
04/12 : 2 numéros verts médecins + patients (laboratoire)
07/12 : Lettres aux professionnels de santé + Dépêche 
08/12 : Article sur l'arrêt de production 
21/12 : 2^e lettre aux professionnels de santé
Point d'information et Q/R en lien avec SFA 
+ Plateforme N ° Vert 
23/12 :  (interview G. Rudant), JT  , Dépêche  

Information

08/01 : Fermeture du numéro vert ANSM (352 appels)

Information

01/02 : Dépêche  (reprise partielle de production)
05/02 : Point d'information ANSM/SFA 
3^e lettre aux professionnels de santé

Information

10/03 : Dépêche 
22/03 : Mise en ligne de la décision (reprise APSI)
Point d'information actualisé



La relation avec les associations de patients au décours des activités d'inspection

- ◆ Des enjeux, toujours importants, mais qu'il faut adapter au cas par cas
 - Remontées précoces des signalements de terrain
 - Dialogue et échanges réguliers sur le sujet et ses étapes d'instruction
 - Remontées des difficultés du terrain vécues par les patients
 - Co construction/adaptation de messages pour le grand public
 - Relais des messages objectifs permettant d'informer, le cas échéant de rassurer les patients et/ou de réguler la pression médiatique
 - Facilitateur de dialogue avec le terrain sur des sujets parfois complexes

Merci de vos réflexions !