5 L'inspection pour veiller au respect de la qualité des pratiques et des produits de santé

Au travers de son activité d'inspection, l'ANSM veille à la qualité des pratiques des opérateurs (fabricants, exploitants, importateurs, distributeurs, promoteurs d'essais cliniques, investigateurs, installations d'essais...) ainsi qu'à la qualité et à la sécurité des produits de santé, y compris des matières premières.

Ainsi l'ANSM:

- contribue à définir les cadres réglementaires opposables (notamment les bonnes pratiques), aux niveaux national, communautaire et/ou international,
- gère les établissements (autorisations, agréments, déclarations...),
- s'assure que les dispositions réglementaires opposables sont mises en œuvre, par des inspections sur le terrain (en France ou à l'étranger) dans le cadre d'un programme annuel ou inopinées.

L'objectif d'une inspection est :

- d'apprécier la conformité des opérateurs aux bonnes pratiques ou référentiels en vigueur pour une activité, un produit ou un essai clinique ou non-clinique,
- de s'assurer de la capacité des opérateurs à produire des données et/ou des produits de santé de qualité,
- de mener des investigations techniques à la suite d'un signalement,
- de recueillir le cas échéant des faits permettant la conduite d'actions administratives ou judiciaires.

Le programme annuel d'inspection est organisé selon une approche par le risque qui associe :

- les requis réglementaires,
- le risque intrinsèque lié aux activités exercées par les opérateurs,
- l'historique d'inspection des opérateurs,
- les signalements reçus par l'ANSM,
- les saisines internes ou externes.
- des campagnes sur une thématique,
- le suivi des suites administratives.

La direction de l'inspection de l'ANSM est accréditée par le COFRAC (Comité français d'accréditation) selon le référentiel ISO/CEI 17020. Cette accréditation constitue une reconnaissance de la qualité des activités d'inspection de l'ANSM, de leur conformité à la déontologie et aux règles internationales d'impartialité, d'indépendance et de compétence.



Données 2020

inspections réalisées par l'ANSM (660 en 2019) dont :

15% d'inspections documentaires

3% d'inspections inopinées

2% d'inspections réalisées à l'étranger

Le nombre d'inspections est en baisse par rapport aux années précédentes compte tenu des contraintes liées au confinement et de la gestion de la crise de la COVID-19.

DÉCISIONS ADMINISTRATIVES PRONONCÉES

L'année a été marquée par une confirmation du nombre de décisions administratives résultant des constats d'inspection



() D 2019

Sécuriser et optimiser l'accès aux produits de santé pour les patients

Indicateur n°11



87%: taux de suites d'inspections sensibles contrôlées (socle 85% - cible 100%)



Accélération de la dématérialisation des démarches administratives via l'outil "Démarches simplifiées" (DS)

Qu'est-ce que l'outil "Démarches simplifiées"?

Il s'agit d'une application en ligne prête à l'emploi, développée, hébergée, maintenue par la Direction interministérielle du numérique (Dinum) et mise à la disposition de l'ensemble des organismes publics. Elle permet de dématérialiser des démarches administratives grâce à un générateur de formulaires et une plateforme d'instruction de dossiers.

Les démarches de la direction de l'inspection dans DS

L'outil "Démarches simplifiées" répondant aux besoins des utilisateurs, la direction de l'inspection a poursuivi en 2020 la dématérialisation de ses démarches par son intermédiaire. Son utilisation a notamment été étendue :

- à la gestion des activités liées aux médicaments de thérapie innovante,
- à la déclaration des responsables de pharmacovigilance,
- à la déclaration des établissements de fabrication ou de conditionnement des produits cosmétiques,
- à la soumission en vue de l'exportation vers des pays tiers des demandes de certificats de conformité aux BPF pour les établissements de fabrication ou de conditionnement des produits cosmétiques.

La direction de l'inspection compte aujourd'hui 26 démarches dématérialisées via "Démarches simplifiées", dans presque tous les secteurs inspectés. Elle poursuit sa politique de dématérialisation en 2021, avec la mise en ligne prévue de 5 nouvelles démarches.

Un exemple : la dématérialisation des demandes relatives aux établissements pharmaceutiques

Les demandes d'autorisation mentionnées à l'article L.5124-3 du CSP, relatives aux établissements pharmaceutiques mentionnés à l'article R. 5124-2 du CSP, dans le cas de leur ouverture ou de leur modification, sont envoyées à l'ANSM par le pharmacien responsable au moyen de la plateforme "Démarches simplifiées" (DS). Ces demandes, adressées à la Directrice générale de l'ANSM, contiennent des éléments permettant d'évaluer la conformité à la réglementation pharmaceutique des projets d'ouverture ou de modification des établissements et d'apprécier l'adéquation entre la nature des activités et les moyens mis en œuvre.

Les différentes demandes sont adressées à l'ANSM par le dépôt exclusif d'un dossier sur la plateforme DS. La soumission d'un dossier comporte la saisie en ligne de données dans un formulaire spécifique et un dépôt au format PDF de pièces justificatives. Un accusé de réception du dossier est adressé automatiquement par voie électronique à chaque soumission initiale.

L'utilisation de "Démarches simplifiées" a permis au pôle inspection des produits pharmaceutiques et lutte contre les fraudes de :

- gérer et instruire, y compris à distance, les dossiers soumis à l'ANSM par les demandeurs,
- échanger facilement avec les demandeurs, par la messagerie dédiée de la plateforme.

Depuis le 1^{er} janvier 2020, seuls les dossiers soumis sur la plateforme DS sont acceptés.

Depuis le 1^{er} octobre 2019, près de 422 dossiers ont pu être traités au moyen de DS.

Autre fait marquant

Adaptation des modalités d'inspection en 2020^[52]

L'inspection des essais cliniques et non cliniques

L'inspection des essais précliniques

L'ANSM inspecte les installations d'essais en charge des essais de sécurité sur les médicaments à usage humain, les produits cosmétiques, les produits de tatouage et, sur saisine, les dispositifs médicaux.

Les principes des bonnes pratiques de laboratoire (BPL) constituent le référentiel appliqué par l'ensemble des installations d'essais des pays membres de l'OCDE pour assurer la qualité et l'acceptation mutuelle des données des essais de sécurité non cliniques.

L'inspection des essais cliniques

L'ANSM inspecte les sites où sont réalisés les essais cliniques ainsi que les promoteurs de ces recherches ou les sous-traitants de ces promoteurs (CRO). Ces inspections portent sur la sécurité et les droits des personnes qui participent à des essais et sur la vérification de la qualité et la crédibilité des données obtenues.

Les bonnes pratiques cliniques (BPC) constituent le référentiel pour les essais portant sur les médicaments.

Données 2020

inspections d'essais **précliniques** réalisées par l'ANSM en France



18 inspections d'essais cliniques réalisées par l'ANSM en France



Essais précliniques	2016	2017	2018	2019	2020
Inspections	36	29	31	30	27
Injonctions	0	0	0	1	0
Dossiers transmis aux autorités judiciaires	0	0	0	1	0

Essais cliniques	2016	2017	2018	2019	2020
Inspections	38	41	37	33	18
• dont en France	28	32	26	27	18
• dont à l'étranger	10	9	11	6	0
Injonctions	0	1	0	0	1
Décisions de police sanitaire	0	0	0	2	0
Dossiers transmis aux autorités judiciaires	1	2	0	5	1

L'inspection des médicaments et de leurs matières premières

Les opérateurs qui mettent en œuvre des activités participant à la mise sur le marché français ou européen de médicaments sont soumis à une autorisation préalable de la part de l'ANSM en tant qu'établissement pharmaceutique.

L'inspection des établissements pharmaceutiques permet de vérifier la conformité aux bonnes pratiques de fabrication (BPF) et aux bonnes pratiques de distribution en gros (BPDG) des médicaments, ainsi que la conformité aux bonnes pratiques de pharmacovigilance (BPPV).

Les opérateurs qui exercent des activités de fabrication, d'importation et de distribution de substances actives sont soumis à un régime d'autorisation par l'ANSM. Les opérateurs qui exercent ces mêmes activités pour les excipients sont soumis à un régime déclaratif.

Les inspections de ces opérateurs visent notamment à vérifier la conformité aux BPF et aux bonnes pratiques de distribution (BPD).



Lancement du comité d'interface dédié aux médicaments de thérapie innovante

Les médicaments de thérapie innovante (MTI) sont au cœur d'enjeux majeurs sur le plan thérapeutique, notamment pour le traitement de maladies rares et graves. Les CAR-T cells sont un exemple de MTI. Ils sont utilisés notamment en hématologie pour le traitement de pathologies réfractaires, comme certains lymphomes et leucémies. L'utilisation des MTI se développe et de nombreux essais cliniques sont en cours pour de nouvelles indications thérapeutiques et le placement en lignes thérapeutiques plus avancées.

Les MTI se distinguent des médicaments chimiques et biologiques traditionnels par leur nature, leur origine humaine et sont issus de procédés de production complexes, qui nécessitent des expertises techniques et des lieux de production spécifiques. Leur fabrication est possible aujourd'hui grâce à des filières de R&D et de production adaptées, parmi les plus innovantes dans le milieu de la santé. L'ANSM est l'autorité compétente pour ces produits, elle attribue les autorisations d'activité et surveille la mise à disposition de ces innovations thérapeutiques, au plus près des besoins des patients.

En France, plusieurs établissements publics et privés sont reconnus comme des leaders dans ce domaine et s'appuient sur des compétences, des expertises et des infrastructures de pointe pour mettre à disposition ces traitements. L'industrialisation de la production de ces MTI est le fruit de collaborations étroites entre la recherche hospitalouniversitaire, des start-up et les industriels.

Le contexte réglementaire de ce domaine est très évolutif et depuis 2019, la partie IV des bonnes pratiques de fabrication s'applique aux MTI disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM), aux MTI expérimentaux (y compris ceux préparés par des établissements de santé) et aux MTI préparés ponctuellement (MTI-PP). Ces bonnes pratigues définissent les exigences de qualité, de traçabilité et de gestion du risque pour ces médicaments. L'ANSM a activement contribué à l'élaboration de ces règles européennes et s'assure de leur bonne application.

Dans ce contexte et avec l'objectif de favoriser les échanges directs et d'instaurer des partages d'informations réguliers et constructifs, l'ANSM a installé en octobre 2020 un comité d'interface dédié aux MTI qui se réunit trois fois par an. Il permettra notamment d'aborder les sujets en lien avec les évolutions réglementaires, les autorisations (essais cliniques/ produits/établissements) et les bonnes pratiques. Les ordres du jour et les comptes rendus sont publiés sur le site internet de l'ANSM.

Un large panel d'acteurs du domaine des MTI participe à ce comité:

- les centres hospitaliers universitaires disposant d'unités de fabrication s'appuyant sur les travaux de leur recherche et l'expérience acquise dans le domaine de la thérapie cellulaire et génique,
- d'autres établissements publics comme l'Établissement français du sang et le Centre de transfusion sanguine des armées.
- le secteur industriel privé, riche d'un écosystème varié allant de la start-up à des établissements désormais intégrés aux grands groupes pharmaceutiques. Ils sont représentés par les associations et les organisations professionnelles que constituent France Biotech et le LEEM.

Du côté de l'ANSM, la direction de l'inspection, la direction de l'Europe et de l'innovation, qui inclut le Guichet innovation et orientation et essais précoces, la direction médicale médicaments 1 et la direction des affaires juridiques et réglementaires contribuent à ce comité. Cette initiative s'intègre aux politiques publiques visant à soutenir et développer les acteurs nationaux dans l'objectif de favoriser la mise à disposition des thérapies innovantes pour les patients français et européens.







Gestion des dispositifs de sécurité

Depuis février 2019, l'industrie pharmaceutique doit appliquer le règlement délégué (UE) 2016/161 de la Commission du 2 octobre 2015 complétant la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil fixant les modalités des dispositifs de sécurité figurant sur l'emballage des médicaments à usage humain.

Les opérateurs ont ainsi l'obligation de mettre en place sur chaque boîte de médicaments des dispositifs de sécurité comprenant un dispositif antieffraction ("stick d'inviolabilité") et un identifiant unique (sérialisation) pour les médicaments à prescription médicale obligatoire afin de sécuriser la chaîne de distribution pharmaceutique et prévenir l'introduction de médicaments falsifiés. L'identifiant unique de chaque boîte est chargé au niveau du répertoire européen (EMVS) par le titulaire de l'AMM et est contrôlé lors de sa dispensation par l'utilisateur final (hôpitaux, officines...).

L'ANSM contribue au déploiement du processus de sérialisation au niveau européen en participant aux réunions de la Commission européenne. Au niveau national, l'ANSM participe aux réunions de coordination avec les parties prenantes, notamment avec FRANCE-MVO (France Medicines Verification Organisation) qui gère le répertoire national de sérialisation, les opérateurs et leurs représentants (Leem, Gemme, CSRP...).

Depuis janvier 2020, la gestion des dispositifs de sécurité des médicaments est intégrée dans le planning d'inspections des opérateurs. Ainsi, une campagne d'évaluations documentaires à distance de 6 dépositaires a été réalisée sur cette thématique. Elle a permis de mettre en évidence 57 non-conformités, portant principalement sur les systèmes informatisés, la gestion des destinataires nécessitant une désactivation de l'identifiant unique et le traitement des retours.

Autres faits marguants

 Mise en place d'un portail de télé-enregistrement des personnes de référence en matière de pharmacovigilance en France (RPV)

Ce télé-enregistrement concerne l'ensemble des RPV et est réalisé via l'application Démarches simplifiées. Ce télé-enregistrement se substitue à la déclaration réalisée au préalable par voie postale ou courrier électronique. Contact : declarationRPV@ansm.sante.fr

 Partage d'expériences avec la Belgique concernant les inspections des médicaments biologiques

La collaboration de l'ANSM avec l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (AFMPS), autorité compétente belge, permet un partage d'expérience entre les deux agences dans le domaine de la supervision de la fabrication des médicaments biologiques, en particulier des vaccins. Cette collaboration couvre aussi bien la mise en pratique de la réglementation européenne que les

spécificités méthodologiques et techniques des inspections. Elle s'est concrétisée en 2020 par une observation des missions réalisées par l'inspectorat belge concernant ces produits à haute valeur ajoutée et d'une importance particulière dans la période pandémique.

 Réflexion sur la mise en place d'une nouvelle stratégie d'inspection des fabricants d'excipients

Depuis 2020, l'ANSM a engagé cette réflexion en s'appuyant sur les principes de la réglementation européenne en vigueur (lignes directrices du 19 mars 2015 relatives à l'évaluation formalisée du risque visant à déterminer les bonnes pratiques de fabrication appropriées pour les excipients utilisés dans les médicaments à usage humain). Dans ce cadre, un projet de doctrine a été initié et a fait l'objet d'une consultation publique sur le site internet de l'ANSM du 16/12/2020 au 31/01/2021.

Données

établissements de fabrication, distribution et importation de matières premières à usage pharmaceutique recensés par l'ANSM en France

inspections dans le domaine du médicament réalisées par l'ANSM en France et à l'étranger

inspections dans le domaine des matières premières à usage pharmaceutique réalisées par l'ANSM en France et à l'étranger

ÉTABLISSEMENTS PHARMACEUTIQUES RECENSÉS EN FRANCE^[53]



INSPECTION DES OPÉRATEURS MATIÈRES PREMIÈRES

	2016	2017	2018	2019	2020
Inspections	96	98	110	105	67
• dont en France	81	81	90	84	62
• dont à l'étranger	15	17	20	21	5
Injonctions	2	3	3	7	3
Décisions de police sanitaire ou avis de non-conformité aux BPF	2	0	2	1	0
Dossiers transmis aux autorités judiciaires	0	0	0	0	0

INSPECTION DES ÉTABLISSEMENTS PHARMACEUTIQUES (exploitants, fabricants, importateurs et distributeurs)

	2016	2017	2018	2019	2020
Inspections	209	231	238	227	154
• dont en France	191	211	227	213	150
• dont à l'étranger	18	20	11	14	4
Injonctions	19	19	24	19	14
Décisions de police sanitaire/suspensions	4	1	1	2	1
Dossiers transmis aux autorités judiciaires	5	4	1	1	1

INSPECTION DES SYSTÈMES DE PHARMACOVIGILANCE

	2016	2017	2018	2019	2020
Inspections	27	29	27	32	16
• dont en France	27	29	27	31	16
 dont à l'étranger 	0	0	0	1	0
Injonctions	5	0	3	3	1
Dossiers transmis aux autorités judiciaires	0	0	0	0	0

GESTION ADMINISTRATIVE DES ÉTABLISSEMENTS

	2016	2017	2018	2019	2020
Établissements pharmaceutiques					
Autorisations d'ouverture	59	48	43	57	44
Décisions de fermeture	70	60	44	43	45
Autorisations de modification	-	-	110	130	146
Certificats de conformité aux BPF médicaments délivrés suite à inspection	267	288	197	228	121
Établissements "matières premières"					
Certificats de conformité BPF pour les substances actives délivrés suite à inspection	61	111	79	65	41

(53) Certains établissements disposent de plusieurs statuts.

L'inspection des produits sanguins et des autres produits biologiques

La préparation, l'importation et la conservation de produits issus du corps humain (produits sanguins, tissus, cellules, lait maternel) et des autres produits biologiques (micro-organismes et toxines) font l'objet d'un encadrement par un régime d'agrément ou d'autorisation préalable pour les établissements concernés.

Les cellules et les tissus

L'Agence autorise les activités de préparation, conservation, distribution, cession, importation et exportation de cellules et de tissus d'origine humaine à des fins de greffe. Elle mène également des inspections visant à évaluer la conformité aux bonnes pratiques.

Les produits sanguins labiles

L'Agence contrôle, par des inspections réalisées sur les sites de l'Établissement français du sang (EFS) et du Centre de transfusion sanguine des armées (CTSA), la conformité du déroulement des activités transfusionnelles en lien avec les produits sanguins labiles.

Toutes les étapes de la chaîne transfusionnelle sont ainsi inspectées régulièrement aux niveaux local, régional et national. En parallèle, l'Agence instruit les dossiers des établissements de transfusion sanguine de l'EFS et du CTSA et délivre des agréments qui autorisent leur fonctionnement et leurs modifications en conformité avec les schémas régionaux d'organisation de la transfusion sanguine (SROTS) issus du Schéma directeur national de la transfusion sanguine (SDNTS)

Le lait maternel à usage thérapeutique

Depuis 2005, la compétence sur le lait maternel collecté et traité par les lactariums et prescrit par un médecin en tant que produit de santé dans la prise en charge des grands prématurés a été confiée à l'ANSM.

L'Agence intervient au moment de l'instruction technique des demandes d'autorisation de fonctionnement des lactariums, délivrées par les ARS. Elle mène également des inspections visant à évaluer la conformité aux bonnes pratiques.

Le régime d'autorisation des micro-organismes et toxines

Cette mission implique deux niveaux d'intervention : un travail d'évaluation sur dossier préalable à la délivrance des autorisations et l'inspection sur site des activités menées sur ces micro-organismes et toxines.

La détention, la mise en œuvre, le transfert entre établissements, l'importation, l'exportation de certains agents responsables de maladies infectieuses, micro-organismes pathogènes et toxines (MOT) nécessitent une autorisation de l'ANSM. Les autorisations sont délivrées après évaluation des risques en matière de sécurité et de sûreté biologiques.

Les inspections ont pour but de vérifier que les activités exercées au sein des laboratoires sont conformes aux autorisations délivrées par l'ANSM et que le fonctionnement des installations répond bien aux exigences de maîtrise de sécurité et de sûreté biologiques.

L'ANSM réalise également le suivi des personnes autorisées et habilitées à détenir et manipuler des MOT ainsi que la collecte des déclarations administratives et de tout fait susceptible d'engendrer la dissémination des MOT.



Comité scientifique temporaire "Contrôles microbiologiques du lait maternel issu des lactariums"

Le lait maternel pasteurisé issu des lactariums est un produit de santé administré aux nourrissons sur prescription médicale. Préalablement à son administration, des contrôles réglementaires doivent être réalisés afin de prévenir la contamination microbiologique des nourrissons par ce lait.

Parmi ces mesures de sécurité sanitaire, des contrôles sérologiques des candidates au don et des tests bactériologiques effectués sur le lait sont déjà réalisés de façon systématique depuis 2006.

Toutefois, l'amélioration des connaissances sur la prématurité et sur les agents biologiques pathogènes, le progrès des techniques d'analyses et l'évolution de la nature et de la perception des risques biologiques, conduisent à reconsidérer les mesures de sécurisation du lait issu des lactariums.

Dans ce contexte, l'ANSM, en lien avec la DGS et la DGOS, a réuni un Comité scientifique temporaire (CST) dont les travaux se sont déroulés de juin 2019 à novembre 2020.

Ce comité, composé de spécialistes dans les domaines de la microbiologie et de la néonatalogie dont des experts internationaux, a permis à l'ANSM de consulter la communauté médicale et scientifique sur le sujet. Des représentants d'associations constituées autour de l'allaitement et de la prématurité ont également été invités à suivre les séances du comité.

Les travaux du CST se sont déroulés en trois étapes :

- 1. caractériser les populations auxquelles est prescrit le lait maternel pasteurisé (nourrissons, prématurés ou grands prématurés) et identifier les risques en fonction du développement des systèmes digestif et immunitaire de ces nourrissons :
- 2. analyser les risques présentés par les différents agents microbiologiques pouvant affecter les nourrissons (bactéries, virus, champignons, toxines, etc.);
- 3. définir, sur ces bases, les meilleures modalités du contrôle microbiologique.

L'avis du CST relatif aux contrôles microbiologiques du lait maternel issu des lactariums constitue une base solide et impartiale à une évolution de la réglementation sur le lait maternel issu des lactariums, prévue en 2021.





Autres faits marquants

Publication des bonnes pratiques de prélèvement tissus-cellules

L'ANSM a révisé les règles de bonnes pratiques relatives au prélèvement de tissus et de cellules issus du corps humain utilisés à des fins thérapeutiques, en collaboration étroite avec l'Agence de la biomédecine. Ces règles sont destinées aux professionnels de santé réalisant les prélèvements de tissus et de cellules à des fins de greffe et renforcent la sécurité des donneurs et la qualité des produits prélevés. La révision s'est appuyée sur les retours d'expérience des banques de tissus et des unités de thérapie cellulaire, ainsi que sur une large consultation publique.

Intégration au groupe d'experts sur les inspections des produits sanguins, des tissus et des cellules de la Commission européenne

Le groupe de travail des autorités nationales compétentes chargées de la supervision des substances d'origine humaine a pour mission d'harmoniser les pratiques d'inspection des produits sanguins labiles, des produits de thérapie cellulaire et des tissus au sein de l'Union européenne. La participation de l'ANSM vise à contribuer à la qualité et la sécurité de ces produits d'intérêt et de leurs flux en Europe.

MOT: poursuite des travaux de révision de la réglementation

L'ANSM, la DGS et le Secrétariat général de la défense et de la sécurité nationale (SGDSN) ont conjointement identifié la nécessité de faire évoluer la liste des MOT. Ce processus, démarré en 2019, s'est poursuivi en 2020 pour incrémenter 3 étapes successives :

• En 2019, un Comité scientifique temporaire de 13 experts externes, organisé par l'ANSM, a proposé une liste actualisée des bactéries, toxines et virus.

- L'Agence a ensuite saisi le Haut conseil des biotechnologies (HCB) et son avis a contribué à élaborer une nouvelle définition des parties de MOT (séquences nucléotidiques des micro-organismes et séquences peptidiques des toxines, qui sont également soumises à la réglementation). La démarche a été étayée en saisissant également cinq Centres nationaux de référence (CNR).
- En 2020, l'ANSM a invité le Conseil national consultatif pour la biosécurité (CNCB) à déterminer si les changements envisagés sur la liste des MOT, sont compatibles avec les enjeux de défense et de sûreté nationale, notamment en tenant compte des progrès de la biologie de synthèse. Le CNCB prévoit de rendre son avis en 2021.

Produits sanguins labiles (PSL): campagne de suivi des aphérèses en collecte⁽⁵⁴⁾

L'activité d'aphérèse a fait l'objet de signalements ponctuels de matériovigilance depuis 2016 qui ont donné lieu à des investigations détaillées sur les séparateurs utilisés en collecte pour les prélèvements de plasma et de plaquettes, ainsi que sur les dispositifs médicaux à usage unique (DMU) associés.

Pour s'assurer de la robustesse des conclusions des expertises réalisées, l'Agence a mis en place depuis mi-2020 un programme de suivi sur le terrain de l'utilisation des séparateurs et de leurs DMU. Ainsi, lors des inspections réalisées sur les sites de collecte fixe ou mobile, a été systématiquement décliné un plan spécifique d'examen de l'organisation de la maintenance de tous les séparateurs utilisés en France et des modalités du contrôle à réception des DMU. Ce plan de surveillance se poursuivra a minima jusqu'à la fin 2021.

[54] Lire aussi "Dispositifs médicaux d'aphérèse utilisés lors du prélèvement de certains composants du sang d'un donneur", page 94.

Données

inspections dans le domaine des produits sanguins et des produits biologiques réalisées par l'ANSM en France et à l'étranger



INSPECTION DES PRODUITS SANGUINS **ET DES PRODUITS BIOLOGIQUES**

	2016	2017	2018	2019	2020
Inspections des unités de thérapie cellulaire et banques de tissus	37	28	26	24	20
Inspections des produits sanguins labiles	26	17	27	32	35
Inspections des lactariums	15	7	10	14	7
Injonctions	5	5	6	2	0
Décisions de police sanitaire/ suspensions	0	0	2	0	0

GESTION DES ÉTABLISSEMENTS DE SANTÉ, EFS (NON EP), ASSOCIATIONS, ORGANISMES PRIVÉS (MTIpp, MTI ex, TC)

	2016	2017	2018	2019	2020
Autorisations d'ouverture	31	37	5	4	8
Décisions de fermeture	2	6	0	4	3
Autorisations de modification	24	66	110	118	97

GESTION DES ÉTABLISSEMENTS PRODUCTEURS ET DISTRIBUTEURS DE PRODUITS SANGUINS LABILES

	2016	2017	2018	2019	2020
Autorisations d'ouverture et renouvellements	0	3	13	0	O ⁽⁵⁵⁾
Décisions de fermeture	0	0	0	0	0
Autorisations de modifications	30	36	50	42	31

SURVEILLANCE DES LACTARIUMS

	2016	2017	2018	2019	2020
Nombre de dossiers instruits	26	3	3	2	4

MICRO-ORGANISMES ET TOXINES	2016	2017	2018	2019	2020
Instruction des dossiers d'autorisation					
Nombre total d'autorisations de MOT délivrées dans l'année	662	827	1 069	983	810
Nombre de dossiers de demandes reçus pour la détention de MOT (en dehors des détentions temporaires pour les exercices inter-laboratoires)	41	44	50	50	41
Suspensions d'autorisation	0	0	0	0	0
Décisions de police sanitaire	0	0	0	0	2
Laboratoires et établissements					
Nombre d'établissements	110	109	112	103	102
Nombre de titulaires d'autorisations de MOT (en dehors des détentions temporaires pour les exercices inter-laboratoires)	152	146	129	120	120
Nombre total d'inspections réalisées dans l'année	32	30	33	30	15
Nombre de dossiers transmis aux autorités judicaires (hors consignations)	1	1	0	1	0

(55) L'ordonnance n° 2016-1406 du 20 octobre 2016 portant adaptation et simplification de la législation relative à l'Établissement français du sang et aux activités liées à la transfusion sanguine a supprimé la durée limitée des agréments des Établissements de transfusion sanguine en introduisant l'article L. 1222-11 du Code de la santé publique qui prévoit notamment que "V. – L'agrément mentionné au III est délivré pour une durée illimitée. [...]".

L'inspection des dispositifs médicaux et des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro

L'ANSM inspecte les différents acteurs intervenant dans le domaine des dispositifs médicaux (DM) et des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (DMDIV): organismes notifiés, fabricants, mandataires et distributeurs, afin de veiller au respect des exigences réglementaires applicables. Ces entreprises sont environ 3 500 en France.

Compte tenu du très grand nombre de produits et d'opérateurs, un programme annuel ou pluriannuel de campagnes d'inspections thématiques est défini. En 2020, il a porté sur les DM de classe I présentant un enjeu spécifique pour les patients (lits médicaux...) et de classe IIa/b, les logiciels considérés comme des DM et sur les DM de classe IIb et III dont le fabricant est établi en France.



Renouvellement de l'habilitation de l'organisme GMED jusqu'au début de l'entrée en vigueur du nouveau règlement européen

Dans le contexte de crise sanitaire, le règlement (UE) 2020/561 paru au Journal Officiel de l'Union européenne le 24 avril 2020, a reporté d'un an la date d'application de certaines dispositions du règlement (UE) 2017/745 relatif aux dispositifs médicaux. Ainsi, les désignations des organismes notifiés au titre des directives 90/385/CEE et 93/42/CEE ne sont plus caduques à compter du 26 mai 2020 mais du 26 mai 2021.

Un organisme notifié évalue et délivre le marquage CE nécessaire à la commercialisation de nombreux dispositifs médicaux en Europe.

En vue de permettre à l'organisme notifié français de continuer la certification de produits selon les directives jusqu'au début de l'entrée en vigueur du règlement, l'Agence a renouvelé le 2 octobre 2020 la décision d'habilitation de l'organisme GMED chargé de la mise en œuvre des procédures de certification selon ces directives, au terme du processus prévu par la réglementation.

Certification des dispositifs médicaux : le GMED désigné comme organisme notifié au titre du nouveau règlement européen

La désignation des organismes notifiés selon le règlement (UE) 2017/745 relatif aux dispositifs médicaux renforce le niveau d'exigence applicable aux organismes notifiés, aussi bien lors de leur désignation initiale que lors des réévaluations périodiques de chaque organisme notifié. Ces évaluations sont menées par l'autorité responsable nationale - l'ANSM en France - conjointement avec une équipe européenne d'évaluation. Cette désignation intervient au terme du processus requis par le règlement afin d'assurer le bon fonctionnement des organismes notifiés. Ce processus exigeant est un élément essentiel pour la sécurité des patients. L'autorité nationale assure également le suivi de

l'organisme notifié de façon continue au travers d'actions de surveillance.

La désignation du GMED, qui a été publiée par la Commission européenne le 8 juillet 2020 sur la base européenne de données des organismes notifiés (NANDO), a pris effet le 9 juillet 2020. Depuis cette date, le GMED peut évaluer et certifier les DM conformément au règlement européen. Le champ des activités d'évaluation de la conformité et les différents codes de dispositifs médicaux certifiés par cet organisme notifié peuvent être consultés en suivant le lien vers la désignation dans la base NANDO.

Autre fait marquant

Campagne d'inspection de matériovigilance sur les endoscopes

Cette campagne a été réalisée en France et a concerné cinq distributeurs d'endoscopes inspectés entre janvier 2018 et juillet 2019. La synthèse de cette campagne a été publiée en septembre 2020.

Données

inspections uans to domaine des DM, de la matériovigilance et des **DMDIV** ont été réalisées en France et à l'étranger.

> Au programme de contrôle des opérateurs industriels s'ajoutent la surveillance et le suivi de l'organisme notifié français (GMED) et des candidats à la désignation au titre d'organisme notifié. **3** inspections ont été réalisées dans ce cadre en 2020.

Au titre de la contribution de l'ANSM à la coopération entre les autorités compétentes européennes, des inspecteurs de l'ANSM ont participé à l'évaluation conjointe de **3** autres organismes notifiés européens dans le cadre de leur désignation en tant qu'organisme notifié au titre des règlements européens de 2017 sur les DM et les DMDIV.

INSPECTION DES FABRICANTS

	2016	2017	2018	2019	2020				
Dispositifs médicaux (hors matériovigilance)									
Inspections	79	79	73	78	53				
• dont en France	68	69	64	76	53				
• dont à l'étranger	11	10	9	2	0				
Injonctions	9	9	8	6	17				
Décisions de police sanitaire	2	4	3	4	0				
Dossiers transmis aux autorités judiciaires	1	0	0	4	0				
Dispositifs médicaux de diagnostic in vitro)								
Inspections	44	33	19	26	16				
• dont en France	44	32	18	26	16				
• dont à l'étranger	0	1	1	0	0				
Injonctions	8	7	3	5	3				
Décisions de police sanitaire	0	0	0	0	0				
Dossiers transmis aux autorités judiciaires	0	0	0	0	0				

INSPECTION DES SYSTÈMES DE MATÉRIOVIGILANCE

	2016	2017	2018	2019	2020
Inspections sur site	17	20	14	7	7
• dont en France	17	19	13	7	7
• dont à l'étranger	0	1	1	0	0
Injonctions	2	0	2	1	1
Dossiers transmis aux autorités judiciaires	0	0	0	0	0

L'inspection des produits cosmétiques

Les entreprises qui interviennent dans le domaine des cosmétiques (personnes responsables de la mise sur le marché, fabricants, distributeurs...) sont environ 3 300 en France, dont 600 exercent des activités de fabrication. Les fabricants de produits cosmétiques sont soumis à une déclaration auprès de l'ANSM.

L'ANSM inspecte les personnes responsables de la mise sur le marché de produits cosmétiques ainsi que les fabricants afin de vérifier la conformité :

 des dossiers justifiant la mise sur le marché de ces produits (dossier d'information produit), des pratiques de fabrication, de distribution, d'importation et d'exportation des produits au règlement européen sur les produits cosmétiques.

Compte tenu du très grand nombre de produits et d'opérateurs, un programme annuel ou pluriannuel de campagnes d'inspections thématiques est défini. En 2020, il a porté sur le respect des bonnes pratiques de fabrication (BPF) des produits cosmétiques.

Dans le domaine des produits cosmétiques, l'ANSM travaille en collaboration avec la DGCCRF dans le cadre d'un protocole de coopération.

Données 2020

6 inspections dans le domaine des produits cosmétiques réalisées par l'ANSM en France et à l'étranger

Établissements de produits cosmétiques	2016	2017	2018	2019	2020
Inspections	36	26	32	22	6
Injonctions	8	9	16	5	0
Décisions de police sanitaire	1	1	0	1	0
Dossiers transmis aux autorités judiciaires	1	0	0	0	0



Certificat de respect des bonnes pratiques de fabrication des produits cosmétiques

Le décret n°2020-1337 du 2 novembre 2020 introduit des dispositions (article R. 5131-2 du Code de la santé publique) qui prévoient que l'ANSM peut délivrer à tout établissement réalisant une activité de fabrication ou de conditionnement de produits cosmétiques qui en fait la demande un certificat attestant qu'il respecte les bonnes

pratiques de fabrication des produits cosmétiques. Ce certificat est destiné uniquement à l'exportation de produits cosmétiques vers un État tiers (hors Union européenne et ne faisant pas partie de l'espace économique européen).

Cette démarche contribue à permettre aux produits cosmétiques fabriqués en France de satisfaire aux exigences administratives de certains pays. Le certificat est valide 3 ans. Cependant, si l'ANSM constate, dans le cadre de ses activités de surveillance du marché, le non-respect des BPF relatives aux produits cosmétiques par l'établissement, le certificat sera retiré après une procédure contradictoire. Les premiers dossiers de demande ont été soumis dès janvier 2021 via un portail dédié en ligne utilisant l'application Démarches simplifiées.

Autre fait marquant

L'ANSM et la DGCCRF ont publié le 16 avril 2020 des recommandations aux professionnels sur le respect des dispositions prévues par la réglementation pour une meilleure utilisation des allégations "sans" dans les produits cosmétiques.