



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

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, etc) ; 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) au niveau national, communautaire et/ou international, gère les établissements (autorisations, agréments, déclarations...) et 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.

2021 a été marquée par le retour à la normale des inspections sur site sur le territoire national et par la poursuite de l'implication de l'ANSM dans les travaux européens et internationaux.

Pour en savoir plus sur l'inspection



Données 2021

623 inspections
réalisées par l'ANSM
(441 en 2020) dont :

6% d'inspections documentaires

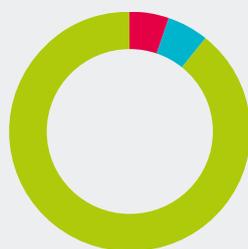
3% d'inspections inopinées

2% d'inspections réalisées
à l'étranger

Le nombre global d'inspections réalisées a retrouvé un niveau proche des années antérieures à la crise du Covid-19. Compte tenu de la situation sanitaire et des restrictions sur les déplacements, le nombre d'inspections inopinées et le nombre d'inspections à l'international restent en 2021 plus faibles qu'avant la pandémie.

DÉCISIONS ADMINISTRATIVES PRONONCÉES

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



- 33** Injonctions prononcées par l'ANSM (40 en 2020),
- 2** Décisions de police sanitaire (3 en 2020),
- 2** Sanctions financières (4 en 2020).

NOUVELLES MODALITÉS D'INSPECTION À DISTANCE

L'année 2021 a été marquée par une augmentation du nombre d'inspections par rapport à l'année précédente : au total, 623 ont été réalisées contre 441 en 2020. Cette hausse s'explique par l'évolution des conditions sanitaires liées au Covid-19, conduisant à un retour des inspections sur site sur le territoire national. À l'étranger, les inspections ont représenté seulement 2% du total, tout comme en 2020. Compte tenu des restrictions de déplacement, une partie a été réalisée à distance *via* des inspections documentaires, qui ont représenté 6% du total des inspections de l'Agence en 2021, contre 14% en 2020.

La pandémie de Covid-19 a en effet amené l'Agence à réévaluer son mode de fonctionnement et à l'adapter aux circonstances sanitaires. L'intégration de nouvelles modalités d'inspection à distance lui a permis de maintenir un niveau de surveillance semblable à celui d'avant la pandémie.

Cette continuité peut également s'illustrer par le nombre de décisions administratives résultant des constats d'inspection, similaires au bilan des années précédentes. En 2021, les inspections ont ainsi donné lieu à 33 injonctions, 2 décisions de police sanitaire et 2 sanctions financières.

IMPLICATION PERMANENTE AUPRÈS DES INSTANCES EUROPÉENNES ET INTERNATIONALES

Au cours de l'année 2021, l'Agence s'est investie dans des discussions européennes et internationales portant notamment sur les inspections à distance ou la révision de l'annexe 1 du guide de bonnes pratiques de fabrication (BPF). Cette implication reflète la volonté de l'ANSM de maintenir une activité internationale soutenue et de renforcer sa présence en Europe et à l'international, à travers une participation à différents groupes de travail. Dans le cadre de ceux des inspecteurs de l'EMA, l'ANSM a travaillé sur l'harmonisation des pratiques d'inspection à travers l'élaboration de référentiels et lignes directrices. Elle s'est également investie dans les travaux de révision de la législation pharmaceutique européenne, ainsi que dans les différents comités de l'organisation internationale PIC/S (Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme).

L'inspection des essais cliniques et non cliniques

MISE EN PLACE D'UN PROGRAMME D'INSPECTION DES BONNES PRATIQUES DE LABORATOIRE SUR LES DISPOSITIFS MÉDICAUX (BPL)

Ce programme concerne des installations d'essai réalisant des études non cliniques de sécurité sur les dispositifs médicaux. Il a été conçu et mis en place à la suite à l'entrée en vigueur le 26 mai 2021 du nouveau règlement européen 2017/745^[52].

Données
2021



30 inspections d'essais précliniques

25 inspections d'essais cliniques

ESSAIS PRÉCLINIQUES

	2017	2018	2019	2020	2021
Inspections	29	31	30	27	30
Injonctions	0	0	1	0	0
Dossiers transmis aux autorités judiciaires	0	0	1	0	0

ESSAIS CLINIQUES

	2017	2018	2019	2020	2021
Inspections	41	37	33	18	25
• dont en France	32	26	27	18	25
• dont à l'étranger	9	11	6	0	0
Injonctions	1	0	0	1	0
Décisions de police sanitaire	0	0	2	0	0
Dossiers transmis aux autorités judiciaires	2	0	5	1	1

[52] Lire aussi "Nouveaux règlements européens sur les dispositifs médicaux et les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* : participation active de l'ANSM à la coordination européenne", page 45.

L'inspection des médicaments et de leurs matières premières

MODIFICATION DE L'ARTICLE R. 5124-9 DU CODE DE LA SANTÉ PUBLIQUE (CSP) : INSTAURATION D'UN DÉLAI DE RECEVABILITÉ DE 30 JOURS

En mai 2021, le décret n° 2021-667 du 26 mai 2021 a modifié les conditions de recevabilité des demandes d'autorisations d'ouverture des établissements pharmaceutiques en limitant à 30 jours le délai d'examen de la complétude des dossiers avant leur instruction. En l'absence de demande de production de pièces manquantes à l'expiration de ce délai, le dossier est réputé recevable.

VALIDITÉ DES CERTIFICATS DE CONFORMITÉ AUX BONNES PRATIQUES DE FABRICATION : PROLONGATION AUTOMATIQUE

Les contraintes de déplacement induites par la crise du Covid-19 depuis 2020 ont eu un impact non négligeable sur la conduite des inspections en France mais aussi en pays tiers. Aussi, afin de garantir les approvisionnements en médicaments, la validité des certificats de conformité aux bonnes pratiques de fabrication a été automatiquement prolongée au 31 décembre 2022. Une mention spécifique a été introduite dans la base de données communautaire EudraGMDP.

Un document questions/réponses a ainsi été mis en ligne sur le site de la Commission européenne afin de préciser cette mesure, et en particulier ses modalités d'application pour les sites situés sur le territoire communautaire ou en pays tiers à l'Union européenne.



PARTICIPATION À L'ÉLABORATION DES "QUESTIONS/RÉPONSES" DE L'EMA

Ces questions/réponses portent sur les principes des BPF applicables aux matières de départ d'origine biologique utilisées pour le transfert de matériel génétique pour la fabrication de médicaments de thérapie innovante (MTI). L'ANSM est rapporteur du groupe de travail dédié.

Les autorités compétentes européennes, dont l'ANSM, n'autorisent pas les établissements produisant les substances biologiques utilisées comme matière première de départ (et non comme substance active), pour le transfert de matériel génétique en vue de la fabrication des médicaments de thérapie génique (par exemple les vecteurs viraux utilisés dans un contexte *ex-vivo* pour la fabrication de CAR-T cells). Par conséquent, ces établissements ne disposent pas d'un certificat de bonnes pratiques de

fabrication pour la production de ces substances, bien que leur fabrication puisse s'avérer essentielle pour la qualité/sécurité du produit fini. Les bonnes pratiques de fabrication spécifiques aux médicaments de thérapie innovante précisent cependant que les "principes BPF" doivent s'appliquer, dès le système de banque utilisé pour la fabrication des vecteurs.

C'est pourquoi, à la demande de la Commission européenne, l'Agence européenne des médicaments (EMA) a constitué un groupe de travail pour définir ces "principes BPF". L'ANSM assurait la fonction de rapporteur de ce groupe dont les travaux ont conduit à la publication, le 24 février 2021, d'un document questions/réponses sur le site de l'EMA. Ce document clarifie le concept des principes BPF et indique précisément à quelles étapes de la chaîne de fabrication du médicament ces principes BPF doivent s'appliquer.

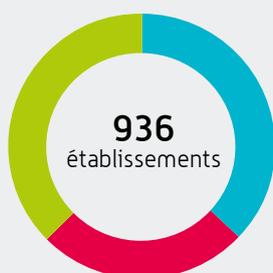


SUIVI DES TENSIONS EN FILTRES ET CONSOMMABLES UTILISÉS POUR LA FABRICATION DES MÉDICAMENTS STÉRILES

L'ANSM s'est mobilisée, conjointement avec les autres services de l'État, pour accompagner les opérateurs dans le cadre des tensions en filtres et autres consommables utilisés pour la fabrication des médicaments stériles, tensions liées notamment à une surconsommation mondiale en raison de la crise Covid. Elle a notamment assuré un suivi régulier des risques de rupture en médicaments d'intérêt thérapeutique majeur associés à ces tensions et a travaillé, avec les opérateurs du secteur, sur des alternatives possibles en cas d'aggravation des tensions.

Données 2021

ÉTABLISSEMENTS PHARMACEUTIQUES⁽⁵³⁾ RECENSÉS PAR L'ANSM EN FRANCE DONT :



- 413** Distributeurs en gros
- 407** Fabricants et/ou importateurs
- 279** Exploitants

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

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

92 inspections dans le domaine des matières premières à usage pharmaceutique réalisées par l'ANSM en France⁽⁵⁴⁾

GESTION ADMINISTRATIVE DES ÉTABLISSEMENTS

	2017	2018	2019	2020	2021
Établissements pharmaceutiques					
Autorisations d'ouverture	48	43	57	44	52
Décisions de fermeture	60	44	43	45	69
Autorisations de modification	-	110	130	146	121
Certificats de conformité aux BPF médicaments délivrés suite à inspection	288	197	228	121	279
Établissements "matières premières"					
Certificats de conformité BPF pour les substances actives délivrés suite à inspection	111	79	65	41	80

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

	2017	2018	2019	2020	2021
Inspections	231	238	227	154	227
• dont en France	211	227	213	150	216
• dont à l'étranger	20	11	14	4	11
Injonctions	19	24	19	14	8
Décisions de police sanitaire/suspensions	1	1	2	1	0
Dossiers transmis aux autorités judiciaires	4	1	1	1	1

INSPECTION DES OPÉRATEURS DE MATIÈRES PREMIÈRES

	2017	2018	2019	2020	2021
Inspections	98	110	105	67	92
• dont en France	81	90	84	62	92
• dont à l'étranger	17	20	21	5	0
Injonctions	3	3	7	3	4
Décisions de police sanitaire ou avis de non-conformité aux BPF	0	2	1	0	0
Dossiers transmis aux autorités judiciaires	0	0	0	0	0

INSPECTION DES SYSTÈMES DE PHARMACOVIGILANCE

	2017	2018	2019	2020	2021
Inspections	29	27	32	16	17
• dont en France	29	27	31	16	17
• dont à l'étranger	0	0	1	0	0
Injonctions	0	3	3	1	2
Dossiers transmis aux autorités judiciaires	0	0	0	0	0

⁽⁵³⁾ Certains établissements disposent de plusieurs statuts.

⁽⁵⁴⁾ Aucune inspection dans le domaine des matières premières à usage pharmaceutique n'a pu être réalisée à l'étranger en 2021 en raison des contraintes sanitaires.

L'inspection des produits sanguins et des autres produits biologiques

CONCOURS DE L'ANSM À LA SÉCURITÉ ET À LA SÛRETÉ BIOLOGIQUES D'UNE ÉTUDE CLINIQUE

En 2021, l'ANSM a apporté son soutien au déploiement d'une vaste étude clinique à visée thérapeutique et esthétique, portant sur un médicament expérimental à base de toxine botulique. Ainsi, plus de 170 échanges à destination de 29 centres cliniques situés dans 4 pays

de l'Union Européenne (UE) ont pu être conduits pour la première phase de l'étude. L'Agence accompagnera l'opérateur français dans la poursuite et le développement de la 2^e étape de l'essai clinique, prévue pour 2022, avec de nouveaux centres intra et extra UE.

Données 2021



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

GESTION DES ÉTABLISSEMENTS PRODUCTEURS ET DISTRIBUTEURS DE PRODUITS SANGUINS LABILES

	2017	2018	2019	2020	2021
Autorisations d'ouverture et renouvellements	3	13	0	0 ⁽⁵⁵⁾	0
Décisions de fermeture	0	0	0	0	0
Autorisations de modification	36	50	42	31	40

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

	2017	2018	2019	2020	2021
Autorisations d'ouverture	37	5	4	8	5
Décisions de fermeture	6	0	4	3	2
Autorisations de modification	66	110	118	97	115

INSPECTION DES PRODUITS SANGUINS ET DES PRODUITS BIOLOGIQUES

	2017	2018	2019	2020	2021
Inspections des unités de thérapie cellulaire et banques de tissus	28	26	24	20	27
Inspections des produits sanguins labiles	17	27	32	35	45
Inspections des lactariums	7	10	14	7	11
Injonctions	5	6	2	0	1
Décisions de police sanitaire/suspensions	0	2	0	0	0

MICRO-ORGANISMES ET TOXINES

	2017	2018	2019	2020	2021
Instruction des dossiers d'autorisation					
Nombre total d'autorisations de MOT délivrées dans l'année	827	1 069	983	810	1 229
Nombre de dossiers de demandes reçus pour la détention de MOT*	44	50	50	41	31
Suspensions d'autorisation	0	0	0	0	0
Décisions de police sanitaire	0	0	0	2	1
Laboratoires et établissements					
Nombre d'établissements	109	112	103	102	95
Nombre de titulaires d'autorisations de MOT*	146	129	120	120	111
Nombre total d'inspections réalisées dans l'année	30	33	30	15	23
Nombre de dossiers transmis aux autorités judiciaires (hors consignations)	1	0	1	0	0

SURVEILLANCE DES LACTARIUMS

	2017	2018	2019	2020	2021
Nombre de dossiers instruits	3	3	2	4	21

* En dehors des détentions temporaires pour les exercices inter-laboratoires.

(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*

ENTRÉE EN APPLICATION DU NOUVEAU RÈGLEMENT EUROPÉEN RELATIF AUX DISPOSITIFS MÉDICAUX : SURVEILLANCE ET PROCÉDURES RENFORCÉES

Le règlement européen 2017/745 relatif aux dispositifs médicaux est entré en application le 26 mai 2021^[56]. Il s'agit d'une évolution importante pour renforcer la sécurité des dispositifs médicaux dans l'intérêt des patients.

Les inspections des opérateurs (fabricants, mandataires, importateurs, distributeurs) du secteur des dispositifs médicaux font partie intégrante du dispositif de surveillance du marché. Depuis le 26 mai 2021, les inspections permettent de vérifier la conformité

notamment aux exigences du règlement, y compris les mesures transitoires prévues par son article 120. Ainsi, les produits disposant d'un certificat et/ou d'une déclaration de conformité délivré au titre de ce règlement ou de l'ancienne réglementation font l'objet d'une surveillance.

De plus, les procédures de désignation des organismes notifiés en charge d'émettre les certificats de marquage CE et la surveillance du marché après commercialisation ont été sensiblement renforcées.

Données 2021

116 inspections dans le 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. **7 inspections ont été effectuées dans ce cadre en 2021.**

Au titre de la contribution de l'ANSM à la coopération entre les autorités compétentes européennes, l'Agence a participé à l'évaluation conjointe d'un autre organisme notifié européen dans le cadre de sa désignation en tant qu'organisme notifié au titre des règlements européens de 2017 sur les DM.

INSPECTION DES FABRICANTS

Dispositifs médicaux (hors matériovigilance)	2017	2018	2019	2020	2021
Inspections	79	73	78	53	80
• dont en France	69	64	76	53	78
• dont à l'étranger	10	9	2	0	2
Injonctions	9	8	6	17	11
Décisions de police sanitaire	4	3	4	0	1
Dossiers transmis aux autorités judiciaires	0	0	4	0	0

Dispositifs médicaux de diagnostic <i>in vitro</i>	2017	2018	2019	2020	2021
Inspections	33	19	26	16	25
• dont en France	32	18	26	16	25
• dont à l'étranger	1	1	0	0	0
Injonctions	7	3	5	3	5
Décisions de police sanitaire	0	0	0	0	0
Dossiers transmis aux autorités judiciaires	0	0	0	0	0

INSPECTION DES SYSTÈMES DE MATÉRIOVIGILANCE

	2017	2018	2019	2020	2021
Inspections	20	14	7	7	11
• dont en France	19	13	7	7	11
• dont à l'étranger	1	1	0	0	0
Injonctions	0	2	1	1	0
Dossiers transmis aux autorités judiciaires	0	0	0	0	0

[56] Lire aussi "Nouveaux règlements européens sur les dispositifs médicaux et les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* : participation active de l'ANSM à la coordination européenne", page 45.

L'inspection des produits cosmétiques

CAMPAGNE D'INSPECTION 2021 : AXÉE SUR LE RESPECT DES BONNES PRATIQUES DE FABRICATION (BPF)

Compte tenu du très grand nombre de produits et d'opérateurs qui interviennent dans le domaine des cosmétiques, un programme annuel ou pluriannuel de campagnes d'inspections thématiques est défini. En 2021, les établissements inspectés l'ont été au regard de la norme NF EN 22716 relative aux bonnes pratiques de fabrication (BPF) pour les produits cosmétiques.

RESPECT DES BONNES PRATIQUES DE FABRICATION DES PRODUITS COSMÉTIQUES : 106 CERTIFICATS ÉMIS EN 2021

Depuis janvier 2021, l'ANSM, via un portail dédié en ligne, délivre des certificats de respect des 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).

En 2021, il a été émis par l'ANSM 106 certificats pour l'exportation de produits cosmétiques.

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.

Données 2021



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

INSPECTION DES ÉTABLISSEMENTS DE PRODUITS COSMÉTIQUES

	2017	2018	2019	2020	2021
Inspections	26	32	22	6	10
Injonctions	9	16	5	0	1
Décisions de police sanitaire	1	0	1	0	0
Dossiers transmis aux autorités judiciaires	0	0	0	0	0