

L'INSPECTION POUR VEILLER AU RESPECT DE LA QUALITÉ

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'Agence contribue à définir les cadres réglementaires opposables (notamment les bonnes pratiques) aux niveaux 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.

2022 a été marquée par la conduite d'un programme d'inspection ambitieux sur l'ensemble des produits de santé et une reprise progressive des inspections à l'international à la suite de la période Covid-19. Concernant les médicaments stériles, l'ANSM a piloté le groupe de travail chargé de la mise à jour des bonnes pratiques de fabrication publiée en juillet 2022. Sur les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur, 75 inspections ont vérifié les stocks de sécurité et les plans de gestion des pénuries des exploitants. Enfin, sur les micro-organismes et toxines et face à l'émergence du virus mpox dans la population française, l'ANSM a adapté le dispositif d'autorisations pour concilier réactivité et maîtrise du risque biologique.

Pour en savoir plus sur l'inspection :

<https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/nos-missions/assurer-la-securite-des-produits-de-sante/p/inspecter-les-produits-et-les-pratiques#title>

DONNÉES 2022

L'ANSM a réalisé **562** inspections (623 en 2021) dont :

- **8 %** d'inspections inopinées sur le territoire national (3 % en 2021)
- **4 %** d'inspections réalisées à l'étranger (2 % en 2021)

Le nombre de décisions administratives résultant des constats d'inspections est globalement stable en 2022 par rapport à celui de 2021 :

- **29 injonctions** prononcées par l'ANSM (33 en 2021)
- **5 décisions de police sanitaire** ou déclarations de non-conformité aux BPF (2 en 2021)
- **3 sanctions financières** (2 en 2021)

Indicateur COP 2019-2023

#	Titre de l'indicateur	Socle 2022	Cible 2022	Réalisé
11	Taux de suites d'inspections sensibles contrôlées	85 %	100 %	87 %

L'INSPECTION DES ESSAIS CLINIQUES ET NON CLINIQUES

« Bonnes pratiques de laboratoire » sur les dispositifs médicaux : poursuite du programme d'inspection

Le programme d'inspection sur les « bonnes pratiques de laboratoire (BPL) » des installations d'essai réalisant des études non cliniques de sécurité sur les dispositifs médicaux, mis en place suite à l'entrée en vigueur du règlement européen 2017/745 sur les dispositifs médicaux, s'est poursuivi en 2022 avec les inspections des installations nouvellement entrées dans le programme. Il y a au total 15 installations de ce type en France.

Vérification de la conformité des « bonnes pratiques de laboratoire » : collaboration accrue entre les autorités compétentes françaises

Trois autorités nationales en France sont en charge de la vérification de la conformité des études non cliniques de sécurité aux BPL : l'ANSM (pour les médicaments à usage humain, les dispositifs médicaux, les produits cosmétiques et de tatouage), l'ANSES (pour les médicaments vétérinaires) et le COFRAC (pour les substances chimiques). La collaboration entre les trois agences a été renforcée en 2022, via une réunion d'harmonisation technique nationale, la participation de l'ANSM à l'évaluation du COFRAC par l'OCDE, et la participation permanente de l'Agence à la Commission BPL du COFRAC.

DONNÉES 2022

Inspection des essais précliniques	2018	2019	2020	2021	2022
Inspections	31	30	27	30	22
Injonctions	0	1	0	0	0

Inspection des essais cliniques	2018	2019	2020	2021	2022
Inspections	37	33	18	25	20
• dont en France	26	27	18	25	19
• dont à l'étranger	11	6	0	0	1
Injonctions	0	0	1	0	2
Décisions de police sanitaire	0	2	0	0	1
Dossiers transmis aux autorités judiciaires	0	5	1	1	1

L'INSPECTION DES MÉDICAMENTS ET DES MATIÈRES PREMIÈRES

Révision des bonnes pratiques de fabrication de médicaments stériles : le pilotage par l'ANSM salué

La nouvelle annexe 1 des bonnes pratiques de fabrication relative à la fabrication des médicaments stériles a été adoptée le 25 août 2022 par la Commission européenne. Initié par le groupe de travail des inspecteurs de l'EMA en 2015, le projet a ensuite été conduit conjointement par l'EMA, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et le *Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme* (PIC/S), afin que le texte puisse être mis en œuvre de façon harmonisée dans les structures concernées.

Le groupe de travail en charge de cette révision a été piloté par l'ANSM, dont la contribution a été saluée au niveau international. Les travaux se poursuivront en 2023, avec, au niveau national la traduction de l'annexe 1 et sa publication, et aux niveaux européen et international, l'initiation d'une formation des inspecteurs à ce nouveau référentiel. Cette formation devrait être mise à disposition sur la plateforme virtuelle de la PIC/S *Inspection Academy* (PIA).

Médicaments d'intérêt thérapeutique majeur : 75 inspections réalisées sur la mise en œuvre des obligations des exploitants

Dès le mois de janvier 2022, les inspections réalisées chez les exploitants de médicaments ont intégré la vérification des obligations leur incombant relatives au stock de sécurité, aux plans de gestion des pénuries, aux modalités de déclaration des ruptures et risques de rupture pour les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM) en application du décret n° 2121-349.

Ainsi, 75 inspections d'établissements ont été conduites de janvier à décembre 2022. 46 inspections ont donné lieu à au moins un écart sur cette thématique.

Les écarts portent principalement sur :

- La gestion du processus d'identification des MITM ;
- L'absence ou l'incomplétude des plans de gestion des pénuries ;
- Les modalités de calcul des stocks de sécurité et de suivi de ceux-ci.

Autres faits marquants

- **Bonnes pratiques de fabrication des médicaments expérimentaux : modification du guide**
Une nouvelle version de l'annexe 13 est venue enrichir le guide français des bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage humain, en lien avec le règlement européen (UE) n° 536/2014 du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain entré en application le 31 janvier 2022.
- **Bonnes pratiques de pharmacovigilance (BPPV) : contribution à leur mise à jour (notamment le chapitre 4 « Rôle du titulaire et de l'exploitant »)⁴².**
- **Règlement européen relatif aux médicaments vétérinaires : enregistrement auprès de l'ANSM**
Dans le cadre du règlement européen relatif aux médicaments vétérinaires applicable au 28 janvier 2022, les importateurs, fabricants et distributeurs de substances actives à usage vétérinaire ont été invités à s'enregistrer ou mettre à jour leur enregistrement auprès de l'ANSM.
- **Inspection des fabricants d'excipients : publication d'une doctrine**
<https://ansm.sante.fr/uploads/2022/06/22/20220622-bonnes-pratiques-mpup-doctrine-inspections-fabricants-excipients.pdf>
- **Activités de fabrication de substances actives issues de la technologie de l'ADN recombinant : publication d'une note de synthèse**
<https://ansm.sante.fr/documents/referance/syntheses-dinspection-des-medicaments>

⁴² Lire aussi « Bonnes pratiques de pharmacovigilance : nouvelle publication », page 58.

DONNÉES 2022

- **800** établissements de fabrication, distribution et importation de matières premières à usage pharmaceutique recensés par l'ANSM en France
- **948** établissements pharmaceutiques recensés par l'ANSM en France dont⁴³ :
 - 413 fabricants et/ou importateurs
 - 283 exploitants
 - 436 distributeurs en gros

Gestion administrative des établissements	2018	2019	2020	2021	2022
Établissements pharmaceutiques					
Autorisations d'ouverture	43	57	44	52	48
Décisions de fermeture	44	43	45	69	43
Autorisations de modification	110	130	146	121	134
Certificats de conformité aux BPF médicaments délivrés suite à inspection	197	228	121	279	179
Établissements "matières premières"					
Certificats de conformité BPF pour les substances actives délivrés suite à inspection	79	65	41	80	58

Inspection des opérateurs matières premières	2018	2019	2020	2021	2022
Inspections	110	105	67	92	89
• dont en France	90	84	62	92	82
• dont à l'étranger	20	21	5	0	7
Injonctions	3	7	3	4	2
Décisions de police sanitaire ou avis de non-conformité aux BPF	2	1	0	0	1
Dossiers transmis aux autorités judiciaires	0	0	0	0	0
• dont en France	0	0	0	0	0

⁴³ Certains établissements disposent de plusieurs statuts.

Inspection des établissements pharmaceutiques (exploitants, fabricants, importateurs et distributeurs)	2018	2019	2020	2021	2022
Inspections	238	227	154	227	194
• dont en France	227	213	150	216	179
• dont à l'étranger	11	14	4	11	15
Injonctions	24	19	14	8	10
Décisions de police sanitaire/suspensions	1	2	1	0	1
Dossiers transmis aux autorités judiciaires	1	1	1	1	0

Inspection des systèmes de pharmacovigilance	2018	2019	2020	2021	2022
Inspections	27	32	16	17	19
• dont en France	27	31	16	17	19
• dont à l'étranger	0	1	0	0	0
Injonctions	3	3	1	2	0
Dossiers transmis aux autorités judiciaires	0	0	0	0	0

L'INSPECTION DES PRODUITS SANGUINS ET DES AUTRES PRODUITS BIOLOGIQUES

Émergence du virus mpox : l'ANSM accompagne les opérateurs et adapte le système des autorisations⁴⁴

Le virus responsable de la variole du singe (mpox) est inscrit sur la liste des micro-organismes et toxines. La détention, la mise en œuvre et les échanges entre ce virus et des produits en contenant sont soumis à des autorisations de l'ANSM, dans le but de vérifier que ces opérations se déroulent avec le niveau adapté de maîtrise du risque biologique et notamment respectent les règles établies de confinement, de décontamination et de bonnes pratiques de sécurité comme de sûreté.

Au cours de l'année 2022, l'émergence du virus mpox dans la population française a demandé à l'ANSM d'adapter le dispositif d'autorisations pour concilier d'une part la réactivité nécessaire aux opérateurs du système de santé et du secteur de la recherche, et d'autre part, la maîtrise du risque biologique, essentielle pour que les opérations réalisées ne soient pas elles-mêmes des sources de risques non maîtrisés.

En conséquence, l'ANSM a accompagné en temps réel le développement du dispositif de diagnostic établi par la Direction générale de la Santé permettant en particulier d'échanger des prélèvements positifs au virus mpox entre les opérateurs du système de santé. Ainsi, 227 autorisations ont été délivrées pour permettre et tracer de multiples échanges entre les différents centres de diagnostic et de confirmation.

En parallèle, le démarrage de différents programmes de recherche sur ce virus dans des domaines variés a nécessité d'instruire des demandes d'autorisation dans des délais contraints. Ainsi, 65 autorisations pour détenir et mettre en œuvre le virus ou le génome du virus ont été délivrées en France en 2022.

Lait maternel pasteurisé : l'ANSM publie un nouveau référentiel des bonnes pratiques

En 2022, l'ANSM a publié le nouveau référentiel des bonnes pratiques en matière de lait maternel pasteurisé issu des lactariums, élaboré en concertation avec la Direction générale de la santé (DGS), l'Association des lactariums de France (ADLF), les Sociétés Françaises de Néonatalogie et de Pédiatrie (SFN, SFP) et les représentants de patients (SOS Préma, CIANE).

Ce nouveau référentiel s'inscrit dans la politique d'accompagnement des lactariums de l'ANSM, déployée depuis 2007, pour assurer la qualité et la sécurité de ce produit de santé prescrit à des nourrissons prématurés qui représentent environ 60 000 naissances par an, et en priorité, selon les recommandations de la Haute Autorité de santé, aux très grands prématurés (28 semaines d'aménorrhée).

À la différence du lait maternel dit « cru », le lait maternel pasteurisé fait l'objet d'un traitement par la chaleur visant à réduire le nombre de bactéries, champignons et virus tout en conservant ses principes actifs et son effet thérapeutique. Cette étape de traitement s'inscrit dans un encadrement strict de la collecte du lait jusqu'à sa délivrance aux services où sont hospitalisés les nourrissons, afin d'assurer la sécurité et la qualité de ce produit de santé.

La publication sur le site internet de l'ANSM du nouveau référentiel de bonnes pratiques sur le lait maternel a été accompagnée d'une infographie destinée à expliquer au grand public le circuit complet de ce produit de santé depuis sa collecte jusqu'à sa distribution. Pour les professionnels de santé, un tableau complémentaire présente les enjeux et les risques que les bonnes pratiques permettent de gérer à chaque étape de ce circuit.

<https://ansm.sante.fr/actualites/lansm-publie-le-nouveau-referentiel-des-bonnes-pratiques-en-matiere-de-lait-maternel-pasteurise-issu-des-lactariums>

⁴⁴ Lire aussi « Épidémie de mpox : l'ANSM contribue à une stratégie vaccinale réactive », page 53.

GAPIII : réalisation des premiers audits

L'ANSM apporte depuis plusieurs années son appui technique à la Direction générale de la santé dans le cadre du dispositif de certification du confinement en appui au plan d'action mondial de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) pour le confinement des poliovirus (GAPIII).

L'année 2022 a été marquée par la réalisation, par des inspecteurs de l'ANSM, des premiers audits initiaux des sites concernés, sur la base du référentiel GAPIII, permettant ainsi le dépôt des dossiers de demande de certificat provisoire de confinement auprès de la Commission mondiale de certification de l'éradication de la poliomyélite.

DONNÉES 2022

Gestion des établissements producteurs et distributeurs de produits sanguins labiles	2018	2019	2020	2021	2022
Autorisations d'ouverture et renouvellements	13	0	0	0	0 ⁴⁵
Décisions de fermeture	0	0	0	0	0
Autorisations de modifications	50	42	31	40	34

Gestion des établissements de santé, EFS (non EP), associations, organismes privés (MTIpp, MTI ex, TC)	2018	2019	2020	2021	2022
Autorisations d'ouverture et renouvellements	5	4	8	5	6
Décisions de fermeture	0	4	3	2	2
Autorisations de modifications	110	118	97	115	127

Inspection des produits sanguins et des produits biologiques	2018	2019	2020	2021	2022
Inspections des unités de thérapie cellulaire et banques de tissus	26	24	20	27	23
Inspections des produits sanguins labiles	27	32	35	45	35
Inspections des lactariums	10	14	7	11	13
Injonctions	6	2	0	1	0
Décisions de police sanitaire/suspensions	2	0	0	0	0

⁴⁵ 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. (...) »".

Evaluation des lactariums	2018	2019	2020	2021	2022
Nombre de dossiers instruits	3	2	4	21	4

Micro-organismes et toxines	2017	2018	2019	2021	2022
Instruction des dossiers d'autorisation					
Nombre total d'autorisations de MOT délivrées dans l'année	1 069	983	810	1 229	1636
Nombre de dossiers de demandes reçus pour la détention de MOT (en dehors des détentions temporaires pour les exercices inter-laboratoires)	50	50	41	31	65
Suspensions d'autorisation	0	0	0	0	0
Décisions de police sanitaire	0	0	2	1	0
Laboratoires et établissements					
Nombre d'établissements	112	103	102	95	95
Nombre de titulaires d'autorisations de MOT (en dehors des détentions temporaires pour les exercices inter-laboratoires)	129	120	120	111	117
Nombre total d'inspections réalisées dans l'année	33	30	15	23	24
Nombre de dossiers transmis aux autorités judiciaires (hors consignations)	0	1	0	0	0

L'INSPECTION DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DES DISPOSITIFS MÉDICAUX DE DIAGNOSTIC *IN VITRO*

Surveillance du marché des DM et des DMDIV : actions conjointes européennes

- **Rôle moteur de l'ANSM dans la *Medical Devices Inspectors Task Force***

La première inspection conjointe, menée par des inspecteurs de l'ANSM et de l'autorité compétente belge (la FAMHP) dans le cadre de la *Medical Devices Inspectors Task Force* (MDITF), a été réalisée en octobre 2022 chez un fabricant français de dispositifs médicaux (DM). Cette inspection a permis de tester en conditions réelles les différents documents (dont le modèle de rapport d'inspection conjointe) développés dans le cadre de ce groupe.

Créé en mars 2022, l'objectif de la MDITF est de coordonner les activités de surveillance des DM sur le marché européen, en incluant notamment l'inspection des opérateurs économiques des DM. Ce groupe est actuellement constitué de 75 membres représentant 25 pays européens

Cette première inspection conjointe constitue les prémices de l'action conjointe sur la surveillance du marché des dispositifs médicaux qui doit démarrer courant 2023 et plus particulièrement du groupe de travail sur les inspections, auquel l'ANSM participera activement.

- **Mise à disposition des rapports finaux d'inspection**

Depuis début 2022, l'ANSM rend disponible les conclusions de ses inspections sur les DM et les DMDIV pour les autres autorités compétentes européennes sous la forme d'un rapport final d'inspection (ou « Final Inspection Report »), selon les modalités définies dans les règlements (UE) 2017/745 relatif aux dispositifs médicaux et (UE) 2017/746 sur les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*.

DONNÉES 2022

- **113** inspections dans le domaine des DM, de la matériovigilance et des DMDIV ont été réalisées en France et à l'étranger. Ces inspections concernent les fabricants, les importateurs, les mandataires et les distributeurs en gros. Les mandataires représentent les fabricants situés dans un pays tiers à l'Union européenne. À ce titre, ils sont un maillon indispensable au respect de la réglementation applicable aux DM et aux DMDIV. Dans le contexte de la mise en application des règlements européens n°2017/745 et n°2017/746 sur ces produits, une campagne d'inspection des mandataires établis en France a été initiée en 2022.
- Au programme de contrôle des opérateurs industriels s'ajoutent la surveillance et le suivi de l'organisme notifié (ON) français, le GMED, et des candidats à la désignation au titre d'organisme notifié. **7** inspections ont été effectuées dans ce cadre en 2022. L'ANSM a transmis à la Commission européenne les rapports de surveillance de l'organisme notifié français, pour les années 2021-2022 (pour les DM et les DMDIV). Cette obligation de la part des autorités responsables des organismes notifiés de l'Union européenne, s'inscrit dans le cadre du renforcement des exigences relatives aux ON des règlements européens.
- Au titre de la contribution de l'ANSM à la coopération entre les autorités compétentes européennes, l'Agence a participé à l'évaluation conjointe européenne de deux autres organismes notifiés européens dans le cadre de sa désignation en tant qu'organisme notifié au titre des règlements européens sur les DM et les DMDIV.

Inspection des fabricants	2018	2019	2020	2021	2022
Dispositifs médicaux (hors matériovigilance)					
Inspections	73	78	53	80	84
• dont en France	64	76	53	78	84
• dont à l'étranger	9	2	0	2	0
Injonctions	8	6	17	11	9
Décisions de police sanitaire	3	4	0	1	1
Dossiers transmis aux autorités judiciaires	0	4	0	0	0
Dispositifs médicaux de diagnostic in vitro					
Inspections	19	26	16	25	19
• dont en France	18	26	16	25	19
• dont à l'étranger	1	0	0	0	0
Injonctions	3	5	3	5	4
Décisions de police sanitaire	0	0	0	0	0
Dossiers transmis aux autorités judiciaires	0	0	0	0	0

Inspection des systèmes de matériovigilance	2018	2019	2020	2021	2022
Inspections	14	7	7	11	10
• dont en France	13	7	7	11	10
• dont à l'étranger	1	0	0	0	0
Injonctions	2	1	1	0	1
Dossiers transmis aux autorités judiciaires	0	0	0	0	0

L'INSPECTION DES PRODUITS COSMETIQUES

Produits cosmétiques : transfert des activités de l'ANSM à la DGCCRF

La loi n° 2022-1726 du 30 décembre 2022 de finances pour 2023 acte le transfert des activités de l'ANSM sur les produits cosmétiques et les produits de tatouage. Les activités d'inspection, de déclaration d'activités des établissements de fabrication et de conditionnement et de délivrance de certification de conformité aux Bonnes Pratiques de Fabrication pour les produits cosmétiques en vue de leur exportation vers des pays tiers à l'Union européenne, seront transférées à la DGCCRF. La loi prévoit également dans un délai d'un an une ordonnance sur un dispositif de certification des établissements de fabrication et de conditionnement de produits cosmétiques attestant de leur respect des bonnes pratiques de fabrication.

DONNÉES 2022

Inspection des établissements de produits cosmétiques	2018	2019	2020	2021	2022
Inspections	32	22	6	10	10
Injonctions	16	5	0	1	1
Décisions de police sanitaire	0	1	0	0	1
Dossiers transmis aux autorités judiciaires	0	0	0	0	0