



**Inspection des établissements pharmaceutiques et notamment les sites de fabrication des médicaments**

**Candice HANOUN-GARRIGOS**  
Inspecteur  
Pôle Inspection Produits Biologiques (INSBIO 1)

Direction de l'Inspection  
Faculté de Pharmacie, Montpellier,  
12 octobre 2015

### Les différents thèmes abordés

- ◆ Présentation des missions de l'ANSM
- ◆ Les inspecteurs des établissements pharmaceutiques de la direction de l'inspection
- ◆ Les enjeux d'une inspection
- ◆ Les référentiels et la préparation d'une inspection
- ◆ Les différents types d'inspection
- ◆ Les points examinés en inspection
  - Les points généraux
  - Les particularités en fonction des opérations pharmaceutiques
- ◆ Au retour d'une inspection
  - Les écarts
  - Le rapport d'inspection
  - Les suites éventuelles
- ◆ Introduction à la Gestion du risque et les liens avec l'inspection

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé 1

## L'ANSM et la Direction de l'inspection : Quelles missions ? Quelle organisation ?

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé 2

### Les missions de l'ANSM...

**Agence du médicament:**

- loi du 4 janvier 1993 relative à la sécurité en matière de transfusion sanguine et de médicaments


**Afssaps (1999 – 2012):**

- loi du 1<sup>er</sup> juillet 1998 relative à la veille sanitaire des produits destinés à l'homme

**ANSM (Agence nationale de sécurité des médicaments et produits de santé) / 1<sup>er</sup> mai 2012:**

- loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé

Etablissement public placé sous la tutelle du ministère chargé de la santé



80000  
décisions  
par an  
prises au  
nom de  
l'Etat

```

graph TD
    A[INFORMER] --> B[SURVEILLER]
    A --> C[INSPECTER]
    A --> D[AUTORISER]
    A --> E[CONTRÔLER]
    
```

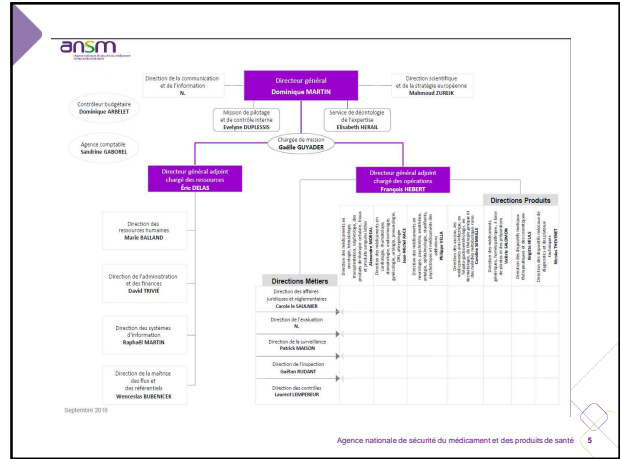
Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé 3

## Les compétences et l'expertise de l'agence s'appliquent :

- ◆ **Médicaments**
  - Tous les médicaments (avant et après AMM) et matières premières (substances actives et excipients)
  - Médicaments dérivés du sang
  - Stupéfiants et psychotropes
  - Vaccins
  - Produits homéopathiques, à base de plantes et de préparations
  - Préparations magistrales et hospitalières
- ◆ **Produits biologiques**
  - Organes, tissus, cellules utilisés à des fins thérapeutiques
  - Produits de thérapie cellulaire et génique
  - Produits sanguins labiles
  - Produits thérapeutiques annexes
  - Lactarium et MOT
- ◆ **Dispositifs médicaux**
  - Thérapeutiques, de diagnostic, diagnostic in vitro, des plateaux techniques, logiciels médicaux
- ◆ **Produits cosmétiques et de tatouage**
- ◆ **Autres produits de santé**
  - Biocides
  - Produits diététiques destinés à des fins médicales spéciales

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

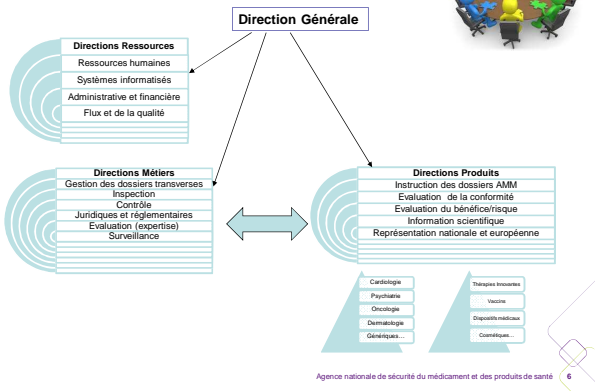
4



Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

5

## L'organisation en un clic...



Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

6

## La direction de l'inspection

**Inspection**  
Des produits de santé  
Des essais cliniques et non cliniques  
De la pharmacovigilance

**Elaboration des textes des bonnes pratiques**  
Harmonisation des pratiques d'inspection  
Représentation nationale et européenne

**Veiller à la qualité des produits de santé et des données produites en matière d'essais de sécurité et d'essais cliniques**

**Lutte contre**  
Les fraudes  
La contrefaçon  
Les trafics illicites  
Les dysfonctionnements de la chaîne de distribution

**Gestion administrative des établissements soumis à autorisation, à agrément ou à déclaration**

Rapports d'inspection → Synthèse d'inspections → Actes administratifs (notifications) → Décisions de police sanitaire

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

7

## L'organisation de la Direction de l'Inspection

### Les différents pôles

- ◆ Inspection Produits Pharmaceutiques et Lutte contre les Fraudes (IPPLF 1 et 2)
- ◆ Inspection des Produits Biologiques (INSBIO 1 et 2)
- ◆ Inspection des Essais et des Vigilances
- ◆ Inspection en Surveillance du marché
- ◆ Inspection des Matières Premières
- ◆ Méthodologie et Moyens de l'inspection

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé 8

## Les Inspecteurs : Quelles activités ? Quelles compétences ?

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé 9

## Activités Principales des inspecteurs



*Vérifier sur site en toute intégrité, l'application des lois et des règlements ainsi que la conformité aux référentiels relatifs aux médicaments et aux activités mentionnées à l'article L.5311-1 du code de la santé publique, en vue de garantir la sécurité sanitaire aux niveaux national, européen et international.*



**Etre garant du cadre dans lesquels s'exercent les opérations pharmaceutiques**

Quelques fonctions secondaires :

- ◆ Exécution de missions d'expertise pour le compte de l'Agence, d'institutions nationales et internationales, notamment européennes,
- ◆ Représentation de l'Agence aux réunions nationales ou internationales, dans son domaine de compétence,
- ◆ Participation dans son domaine de compétence, à l'information et à la formation des professionnels lors de réunions, congrès ou séminaires

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé 10

## Relations transversales...dans le cadre de la nouvelle agence

- ◆ Interfaces avec toutes les directions de l'ANSM
  - Directions Produits
  - Direction des contrôles
  - Direction de la surveillance :
    - ❖ Signalements
    - ❖ Vigilances
    - ❖ Rappel de lots
    - ❖ Rupture d'approvisionnement notamment médicaments sans alternative thérapeutique
- ◆ Autres interfaces
  - Inspection Agence Régionale de Santé
  - Inspection Vétérinaire de l'ANSES
  - DGCCRF, Douanes, Gendarmerie, Police

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé 11

## Activités internationales

- ◆ Représentation internationale
  - Participation au Ad hoc meeting inspection BPF EMA
  - Participation au Joint Drafting Group BPF/BPC EMA
  - Contribution au Working group pharmacovigilance EMA
  - Cercles d'expert PIC/S (gaz, préparations hospitalières, systèmes informatisés, sang, biotechnologies, QRM)
- ◆ Autres activités
  - Visites conjointes PIC/S (3 inspecteurs de 3 États inspectent chacun un site sur leur territoire national)
  - Accueil d'inspecteurs étrangers
  - Présentation du système français à l'étranger et formation d'inspecteurs
  - Inspections pour des tiers (OMS, UNICEF, Ministères étrangers...)
  - Audits croisés des systèmes d'inspection (UE, PIC/S)

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé 12

## Compétences des inspecteurs des pôles IPPLF et INSBIO 1 (Med Bio)

- ◆ CSP L 5313-2 : Etre titulaire du diplôme de Pharmacien  
« Pour l'exercice des fonctions exigeant une compétence pharmaceutique, ces inspecteurs doivent être titulaires du diplôme de pharmacien » ...
  - Pharmaciens inspecteurs de santé publique
  - Pharmaciens contractuels
- ◆ Expertise en termes de savoir-faire
  - Connaissance de l'industrie pharmaceutique : parcours en opérations industrielles
  - Fabrication / Contrôle de la qualité / Assurance de la qualité
- ◆ Importance de la relation inspecté-inspecteur
  - Partage des représentations : « Qu'est ce que vous appelez ...? »
  - Reformuler / Questionner
  - Observer / Ecouter / Comprendre
- ◆ Compétences techniques
  - Groupes de travail en interne et en externe
  - Spécificités : MDS, médicaments biologiques, radiopharmaceutiques, gaz médicaux, médicaments expérimentaux

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé 13

## Les inspecteurs : Quelles formations ?

- ◆ Formation initiale
  - Tuteurs : élaboration d'un parcours d'intégration/habilitation
  - Fiche de qualification : sites de fabrication, exploitant, distributeur
  - Formation technique, juridique (volets pénal et administratif)
  - Anglais
  - Rédaction des rapports
- ◆ Évaluation de la formation
  - Inspections en tant qu'accompagnant puis en leader
  - Contrôle qualité des rapports d'inspection
  - Supervision des inspections
- ◆ Formation Continue
  - Spécialités pharmaceutiques : formes sèches, liquides, stériles, radio pharmaceutiques, MDS, médicaments expérimentaux...
  - Points spécifiques : qualification/validation, systèmes informatisés, certification / libération, échantillonnage (LD8 et LD19)...
  - Inspection en binôme : construction d'un référentiel commun
  - Questionnement également partagé avec d'autres agences (EMA, Pic's...)

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé 14

**Les inspections  
Quels enjeux ?  
Quels référentiels ?  
Quels contenus ?**

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé 15

### Les enjeux d'une inspection d'un site de fabrication

**QUALITE DU PRODUIT / SECURITE DU PATIENT**

- ◆ S'assurer que les établissements fonctionnent conformément aux bonnes pratiques de fabrication et aux différentes dispositions réglementaires
  - Locaux aménagés, agencés et entretenus en fonction des opérations pharmaceutiques qui s'y déroulent
  - Les moyens en personnels et matériels nécessaires à l'exercice de ces activités
- ◆ S'assurer que les fabricants justifient que tous les produits qu'ils utilisent, fabriquent et livrent sont conformes aux caractéristiques auxquels ils doivent répondre et qu'il a été procédé aux contrôles
- ◆ S'assurer du respect des données de l'AMM ou dossier de spécification du médicament / protocole de la recherche biomédicale

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé 16

### Quand inspecter ?

- ◆ "Système"
  - Opérations pharmaceutiques
  - Système Qualité en place
  - Décision fixant périodicité des inspections*
  - 2 ans pour les fabricants / importateurs*
  - 3 ans pour les exploitants*
  - Fiche QRM*
- ◆ "Modification" / "Ouverture"
  - Base réglementaire :
    - ◆ Arrêté du 21 janvier 2011
    - ◆ Art. R. 5124-10 (modification substantielle)
    - et Art. R. 5124-6 (ouverture)
  - Dépôt d'un dossier en 2 exemplaires / 3 exemplaires
  - Appréciation de la recevabilité de la demande
  - Transmission des demandes à l'inspecteur
- ◆ Sur saisine:
  - d'une direction produit ou métier
  - EMA
  - OMS
  - EDQM (prélèvement)
  - Autres autorités compétentes

**Procédure Contradictoire**

Inspection :  
Evaluation de la conformité

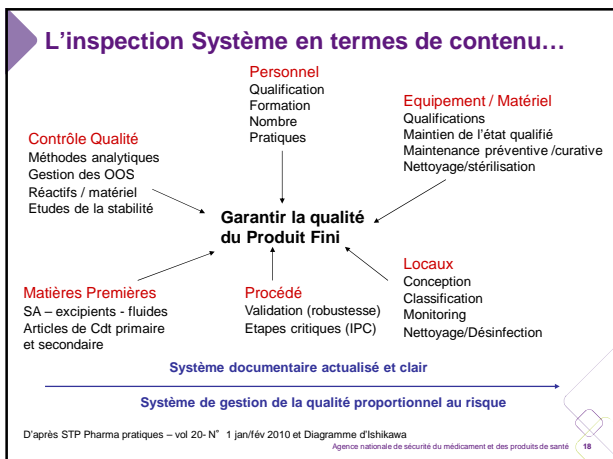
↓

**Rapport d'inspection**  
Réponses de l'industriel

↓

**Autorisation et**  
Certificat de Conformité aux BPF

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé 17

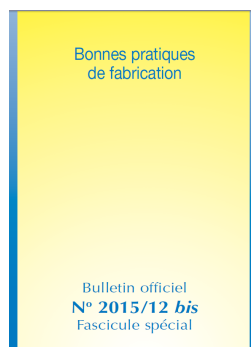


### Référentiels d'inspection : les guides de survie

- ◆ Référentiels opposables
  - Code de la santé publique (CSP)
  - BPF
  - BPDG : distributeurs en gros
  - Pharmacopée européenne ou française: 2.6.1, 2.6.27, 2.6.12, 5.2.12...
  - BPPV : Pharmacovigilance
- ◆ Autres référentiels utilisés
  - Normes ISO
  - Norme ISO 14644 pour la ligne directrice n° 1 : fabrication de médicaments stériles : classification et surveillance de l'environnement de production
  - Notes for guidance de l'EMA (Quality of water for pharmaceutical use ...)
  - Documents PIC's
  - Doctrine interne

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé 19

## L' indispensable : les BPF n° 2015/12 bis



Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé 20

## L' indispensable : les BPF n° 2015/12 bis

- ◆ Partie I: Bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage humain
- ◆ Partie II: Bonnes pratiques de fabrication pour les substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments
- ◆ Partie III : Documents relatifs aux bonnes pratiques de fabrication
- ◆ Annexes: lignes directrices particulières

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé 21

## BPF: partie I – 9 chapitres

- ◆ Système qualité pharmaceutique
- ◆ Personnel
- ◆ Locaux et matériel
- ◆ Documentation
- ◆ Production
- ◆ Contrôle de la qualité
- ◆ Activités externalisées
- ◆ Réclamations et rappels de médicaments
- ◆ Auto-inspection



Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé 22

## Annexes: Les lignes directrices particulières et annexe des BPF

- ◆ LD1 : fabrication de médicaments stériles (*révision en cours*)
- ◆ Annexe 2 : fabrication des médicaments biologiques à usage humain
- ◆ LD3 : fabrication des médicaments radiopharmaceutiques
- ◆ Annexe 6 : fabrication des gaz à usage médical
- ◆ Annexe 7 : fabrication des médicaments à base de plantes
- ◆ LD8 : échantillonnage des matières premières et articles de conditionnement
- ◆ LD9 : Liquides, crèmes et pommades
- ◆ LD10 : fabrication de préparations pressurisées en aérosol à inhaler présentées en récipients munis d'une valve
- ◆ Annexe 11 : systèmes informatisés
- ◆ LD12 : utilisation de rayonnements ionisants dans la fabrication des médicaments
- ◆ LD13 : fabrication de médicaments expérimentaux
- ◆ Annexe 14 : fabrication des médicaments dérivés du sang et du plasma humains
- ◆ LD15 : qualification et validation (*révision en cours*)
- ◆ LD16 : certification par une personne qualifiée et libération des lots
- ◆ LD17 : libération paramétrique (*révision en cours*)
- ◆ LD19 : échantillon de référence et échantillon modèle

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé 23

### Partie III: documents relatifs aux bonnes pratiques de fabrication

- ◆ ICH Q9: gestion du risque qualité appliqué à l'environnement de production, au développement pharmaceutique et à l'élaboration de la partie qualité des dossiers d'AMM
- ◆ ICH Q10: système qualité pharmaceutique appliqué à l'ensemble du cycle de vie d'un produit
- ◆ Exigences internationales harmonisées pour la certification d'un lot

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé 24

### Les activités d'un établissement pharmaceutique

- ◆ Fabrication : les différents sites de fabrication
  - Formes sèches : comprimés, gélules, capsules
  - Formes liquides & pâteuses (usage externe et interne)
  - Formes stériles
    - ◇ Stérilisation terminale
    - ◇ Répartition aseptique
- ◆ Importation
  - Certification des lots en provenance des pays tiers
  - Etapes de contrôle de la qualité des lots de produits finis
- ◆ Exploitation
  - Pharmacovigilance
  - Suivi et distribution des lots : Approvisionnement du marché
  - Publicité et information médicale
  - Réclamations qualité
- ◆ Distribution en lien avec la fabrication
  - Dépositaires
  - Distribution en gros à l'exportation
  - Distribution de médicaments pour essais cliniques

*Médicaments à Usage Humain  
Médicaments Expérimentaux*

**MODULATION DES THEMATIQUES DE L'INSPECTION**

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé 25

### Le rôle du Pharmacien Responsable CSP R.5124-36

1. Il organise et surveille l'ensemble des OP :

- \*La fabrication
- \*La publicité, l'information
- \*La pharmacovigilance
- \*Le suivi et le retrait des lots
- \*La distribution et les opérations de stockage
- \*L'importation et l'exportation

2. Etre garant des conditions de transport

- \*La bonne conservation,
- \*L'intégrité
- \*La sécurité des médicaments

3. Approbation des demandes d'AMM

4. Il est responsable d'un approvisionnement approprié et continu des pharmacies de manière à couvrir les besoins des patients

Responsabilité Pharmaceutique  
Contrôle effectif d'un pharmacien  
Membre de la Direction de l'entreprise

```

graph TD
    A[Responsabilité Pharmaceutique  
Contrôle effectif d'un pharmacien  
Membre de la Direction de l'entreprise] --> B[Pharmaciens délégués]
    A --> C[Ph. responsable Intérimaire]
    B --> D[Pharmaciens Adjoints]
    
```

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé 26

### Généralités : Principaux points examinés (1/2)

- ◆ Aspect réglementaire
  - Présence pharmaceutique (registre)
  - Modification substantielle ou non
- ◆ Système qualité pharmaceutique
  - Gestion des anomalies / déviations
  - Gestion des modifications « change control »
  - Gestion des réclamations & rappels
  - Revue de Direction
  - Revue Qualité Produit
- ◆ Qualification du personnel
  - Formation aux BPF initiale et continue
  - Formation spécifique au poste de travail
- ◆ Inspection des locaux et du matériel
  - De production
  - Du contrôle de la qualité (physico-chimie et microbiologie)
  - Des utilités : air, eau, azote, air comprimé
- ◆ Système documentaire

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé 27

## Généralités : Principaux points examinés (2/2)

- ◆ Qualification des équipements
  - Qualification opérationnelle
  - Qualification de performance
- ◆ Validation des procédés
  - Aptitude à fournir des lots de produits finis de façon reproductible
  - Conformés à l'AMM et aux spécifications
- ◆ Validation du nettoyage
  - Efficacité des méthodes décrites
  - Absence de contaminants
    - ◇ Traces de détergents et de produit
    - ◇ Contamination microbienne
- ◆ Maîtrise des sous-traitants et prestataires (audit et cahier des charges)
  - Contrôle de la qualité
  - Opérations de fabrication : produit semi-finis, conditionnement secondaire
- ◆ Maîtrise des fournisseurs de matières premières
- ◆ Certification des lots et formation du responsable à la libération

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé 28

## Fabricant Formes Sèches : Maîtriser la contamination croisée



- ◆ Locaux et équipements
  - Ventilation adéquate et systèmes d'extraction de l'air  
« Éviter la reprise ou la circulation d'air insuffisamment traité »
  - Utilisation de Sas
  - Recours à des systèmes clos
  - Production en zone séparée ou par campagne
- ◆ Validation du nettoyage
  - Matériel dédié éventuellement ou à usage unique
- ◆ Maîtrise et validation des procédés
  - Caractéristiques galéniques attendues : sécabilité, dureté, friabilité...
- ◆ Flux et habillage du personnel
- ◆ Maîtrise des fournisseurs et sous-traitants
  - Matières premières et articles de conditionnement
  - Prestataires
  - Façonniers (production de vrac, de finis ou intermédiaires...)

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé 29

## Formes Liquides et Pâteuses : Mesurer les risques de contamination microbienne



- ◆ Locaux et Matériel
  - Ventilation des locaux efficace et en air filtré
  - Maîtrise des transferts : systèmes fermés pour protéger le produit
  - Équipement de stockage, traitement et distribution des fluides  
« Faire la chasse aux bras morts et les lieux d'accumulation des résidus »
  - Validation de nettoyage (chimique et microbiologique)
- ◆ Maîtrise et validation des procédés :
  - « Conserver l'homogénéité des mélanges »
  - Conditions de stockage / Période maximale de stockage
  - Processus de remplissage (gestion des interruptions)
- ◆ Qualité chimique et microbiologique de l'eau
  - De production
  - De nettoyage
- ◆ Flux, habillage et hygiène du personnel

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé 30

## Formes Stériles : Garantir un Niveau d'Assurance de Stérilité Acceptable (1/2)



- ◆ Locaux et Matériel
    - Qualification des ZAC : système de traitement d'air (DeltaP, TRH, T° C, Flux d'air...)
    - Surveillance de l'environnement en Activité : Particulière – Microbienne
    - Qualification des équipements (autoclave, tunnel de dépyrogénéation, ligne de répartition)
  - ◆ Validation de nettoyage et stérilisation
  - ◆ Maîtrise et Validations des procédés
    - Procédés aseptiques Test de Répartition Aseptique (MFT) - Filtration Stérilisante
    - Stérilisation finale : Par des indicateurs biologiques et paramètres physiques (P, T° C)
    - Démontrer l'élimination ou l'inactivation des contaminants viraux potentiels
- « Prendre toutes les précautions pour réduire la charge microbienne avant la stérilisation et obtenir un NAS de 10<sup>6</sup> »

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé 31




### Formes Stériles : Garantir un Niveau d'Assurance de Stérilité Acceptable (2/2)

- ◆ **Personnel qualifié et convenablement formé**
  - Habilitation à entrer en ZAC : habillage
  - Habilitation à la gestuelle aseptique (pratiques lentes, économies du mouvement...)
- ◆ **Contrôle à toutes les étapes critiques de la production**
  - les matières premières et articles de conditionnement
  - en cours : Biocharge et recherche d'endotoxines
  - les produits fini : Test de stérilité, test d'intégrité des flacons, ampoules..

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé 32

### Importateur : Veiller aux contrôles réalisés et au circuit pharmaceutique

Fabrication dans un Pays Tiers (Inde - Chine- US)  
Conformité à l'AMM et aux BPF  
Validation des procédés (Prod, CQ...)



**Lots de produits finis / semi-finis**

**Importateur sur le territoire UE :** Recontrôle dans l'UE et Certification des lots de produits en vue de leur distribution ou vente en UE

1. s'assurer de la conformité du lot aux exigences réglementaires
2. s'assurer de la traçabilité du lot en cas d'investigation et/ou de produit défectueux

**Audit du fabricant**  
Cahiers des charges  
Documentation détenue par l'importateur (DDL, Déviations...)

**Représentativité :**  
Echantillon pour les contrôles : à la fabrication  
Echantillons de référence : aux transports et stockage


Attention aux qualifications des personnes impliquées  
Des personnes habilitées à certifier les lots  
Des auditeurs habilités à auditer le ou les sites fabricants

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé 33

### Exploitant : Surveiller le médicament après sa commercialisation

**1. Rappel**  
Capacité de joindre le PR à tout moment  
Évaluation de l'efficacité de la procédure pour tous les circuits de distribution  
Informers l'agence et les autorités compétentes (filiales)

**2. Pharmacovigilance**  
Recueil incidents PV  
Déclaration des effets indésirables  
Elaboration des PSUR



**3. Suivi des lots**  
Approvisionnement du marché

**4. Réclamation sur la qualité du produit**  
Enregistrement  
Evaluation du défaut / anomalie  
Suivi de l'investigation auprès du fabricant

**5. Information médicale**  
Professionnels de santé  
Public

**6. Publicité**  
Formation des VM  
Gestion des échantillons (traçabilité, conservation...)

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé 34

## Méthodologie d'inspection

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé 35

### Préparation d'une inspection : Reconnaître l'important

- ◆ **L'Annonce**
  - Qui ? : Nombre d'inspecteurs par mission
    - ◆ Taille du site et les opérations pharmaceutiques
    - ◆ Antécédents du site
    - ◆ Niveau de qualification des inspecteurs
  - Quand ? : 1 à 2 semaines avant la date ou Inopinée (10-15%)
  - Comment ? : Courrier à l'attention du Pharmacien Responsable
- ◆ **L'indispensable étape de la préparation : étude préalable de documents**
  - Dossier administratif
    - ◆ Historique
    - ◆ Modifications substantielles...sinon mentionnées dans l'état des lieux
  - État des lieux annuel de l'établissement (CSP R.5124-46 et [http://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-d-ouverture-d-etablissement-pharmaceutique/Etats-des-lieux-des-etablissements-pharmaceutiques/01set/2#paragraphe\\_13497](http://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-d-ouverture-d-etablissement-pharmaceutique/Etats-des-lieux-des-etablissements-pharmaceutiques/01set/2#paragraphe_13497))

Ouverture du portail de télé-enregistrement (JADE) de l'état des établissements pharmaceutiques – décision du DG du 26 février 2015 / note explicative publiée sur le site

- Rapport de l'inspection précédente
- Recueil d'informations auprès des Directions produits
- Signalements : défauts qualités signalés / rappels de lots
- Portail Saphir: nomination des PR (21/04/15)

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé 36

### Déroulement général d'une inspection

*Un processus contradictoire*

- ◆ Réunion d'ouverture : poser le cadre et les enjeux (inspection de routine, produit)
- ◆ Inspection des locaux
- ◆ examen des documents
- ◆ Suivi inspection précédente
- ◆ Prélèvements (le cas échéant)
- ◆ Réunion de clôture
  - Énoncé des écarts relevés
  - Chaque écart est appuyé par un référentiel
  - Annonce des suites éventuelles (EC et/ou EM)

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé 37

### ....Après l'inspection

**Rapport d'inspection :**  
 Écarts et  
 Éléments de contexte et d'informations  
 Réponses de l'industriel  
**Rapport final résumé :**  
 Évaluation des réponses et des engagements (détails)

↓

**Avis technique sur la conformité des opérations pharmaceutiques**

Contrainte du délai de 90 jours:  
 T0= dernier jour d'inspection  
 T90= certificat BPF et autorisation d'ouverture

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé 38

### Le rapport d'inspection

Organisé selon les chapitres du guide des BPF/ BPDG

**ansm**

DIRECTION DE L'INSPECTION  
 Pôle Inspection des activités pharmaceutiques  
 et Santé Contrôle des Produits  
 Pôle Inspection des activités biotechniques 1 (PBB001)  
 Rue de l'Industrie  
 92000 Nanterre  
 Téléphone : +33 (0)1 69 87 40 30

**RAPPORT PRELIMINAIRE D'INSPECTION**

<b>Nom, adresse et coordonnées de l'exploitant</b>	CATALENT FRANCE LIMOGES SAS 27 Allée, rue de Clon-Bleu BP147 87200 Limoges Cedex 03, France Tel : +33 (0)1 69 87 40 30 Fax : +33 (0)1 69 87 40 30 Site Web : www.catalent.com
<b>Activités</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Fabricant <input type="checkbox"/> Importateur <input type="checkbox"/> Distributeur <input type="checkbox"/> Autre
<b>Date de l'inspection</b>	30 septembre 2015 au 2 octobre 2015
<b>Inspecteur</b>	Caroline HANOUN-GARRIGOS (en charge du dossier) - Tel : +33 (0)1 69 87 41 30 Ghislain HANOUN - Tel : +33 (0)1 69 87 41 30 Gabriel BEPPELLO - Tel : +33 (0)1 69 87 40 30 (inspecteur en attente des disponibilités de l'inspecteur L4151 de CAS)
<b>Accompagné</b>	Sans objet
<b>Références</b>	Référence de la mission : T03B0001 Date de la lettre de mission : 22 août 2015 Autorisation d'ouverture : Décision N° 1359 en date du 12 janvier 2015

Page 1 sur 13

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé 39

## Les écarts : des référentiels et une classification (1/5)

Pour les établissements ayant le statut de fabricant / importateur

- ◆ Écart critique (EC)
  - Ecart qui a provoqué ou entraîne un risque important de fabriquer un produit nocif pour le patient*
- ◆ Écart majeur
  - Ayant provoqué ou pouvant entraîner la fabrication d'un produit non conforme à son AMM,
  - ou indiquant une divergence majeure aux BPF
  - ou indiquant une divergence majeure par rapport à l'autorisation de fabrication / importation
  - ou indiquant l'absence de mise en œuvre de procédures satisfaisantes pour la libération des lots
  - ou indiquant la non-exécution de ses obligations légales par la personne qualifiée
  - ou une combinaison de plusieurs "autres" écarts

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé 40

## Les écarts : des référentiels et une classification (2/5)

- ◆ Autre Écart
  - écart ni critique ni majeur mais indiquant une divergence par rapport aux référentiels opposables
  - un écart peut être considéré comme "autre" parce qu'il est jugé mineur ou parce que l'on ne dispose pas de suffisamment d'informations pour le classer comme critique ou majeur

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé 41

## Les écarts : des référentiels et une classification (3/5)

Pour les établissements ayant le statut d'exploitant ou de distributeur en gros

- ◆ Écart critique (EC)
  - Toute déviation par rapport aux référentiels opposables encadrant la distribution ou l'exploitation de médicaments mis sur le marché qui peut présenter un risque significatif pour le patient ou la santé publique ou accroître celui de distribuer un médicament falsifié
  - La combinaison de plusieurs écarts majeurs qui peut indiquer une défaillance importante des systèmes
- ◆ Écart majeur
  - Qui indique une déviation majeure par rapport aux référentiels opposables
  - Qui a conduit ou peut conduire à la distribution, au maintien sur le marché et/ou l'utilisation d'un produit dans les conditions non conformes à son AMM
  - Qui indique une déviation majeure par rapport aux termes et conditions de l'AO de l'établissement

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé 42

## Les écarts : des référentiels et une classification (4/5)

- ◆ Autre Écart
  - écart ni critique ni majeur mais indiquant une divergence par rapport aux référentiels opposables
  - un écart peut être considéré comme "autre" parce qu'il est jugé mineur ou parce que l'on ne dispose pas de suffisamment d'informations pour le classer comme critique ou majeur

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé 43

## Les écarts : des référentiels et une classification (5/5)

- ◆ Remarque : recommandation
  - écart aux référentiels en vigueur relevé lorsque les dispositions évoquées ne sont pas encore en place
  - cas d'une ouverture ou d'une modification d'établissement, sauf si « transfert »
  - Sans référentiel : exceptionnel et non opposable

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé 44

## Avec un nouveau format de rapport depuis 2014

- Nouveau format de rapport visant à l'introduction d'éléments de gestion du risque
  - ❖ Intégration d'une liste de risques identifiés à partir des écarts relevés et d'un thésaurus des risques identifiables établis par les différents secteurs d'inspection

Nature	Définition
Fabriquer un produit non-conforme	Toute situation depuis la réception des matières et jusqu'au conditionnement du médicament pouvant conduire à un lot NC (y compris les manquements liés à la validation / qualification)
Libérer/mettre/laisser sur le marché un produit non-conforme	Toute situation sur l'ensemble du cycle de vie du médicament depuis son échantillonnage pouvant conduire à la présence d'un lot NC sur le marché (y compris les manquements liés au contrôle qualité, libération, stabilité, stockage et transport)
Défaut du profil de sécurité ou d'efficacité du médicament tel qu'évalué et autorisé	Absence ou défaut d'un système ou processus visant à maintenir valide ou à réévaluer le profil de sécurité ou d'efficacité d'un médicament
Rupture de stock	Toute situation ne permettant pas d'approvisionner de manière appropriée le marché national
Mise en défaut de la capacité de l'ANSM à exercer sa mission de sécurité sanitaire	Absence ou défaut d'information relatif à des documents prévus par la réglementation
Mise sur le marché un médicament falsifié	Toute situation relative au médicament ou à ses composants pouvant conduire à la présence de médicaments falsifiés dans le circuit de fabrication et de distribution (Article L. 5111-3)
Non détection d'une dérive d'un processus	Absence ou défaut des outils de surveillance de processus
Rupture de traçabilité et perte des données	Absence ou défaut d'information relatif aux matières y compris aux processus mis en œuvre pour leur fabrication au sens des BPF

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé 45

## Circuit des rapports d'inspection

- ◆ Relecture du rapport
  - Conformité aux procédures internes
  - Cohérence entre lettre de mission, champs de l'inspection, corps du rapport et conclusion
  - Exactitude des référentiels
  - Adéquation entre les écarts et les mesures proposées
- ◆ Correction / édition et signature du rapport
- ◆ Relecture par les chefs de pôles et/ou référent
- ◆ Relecture et signature du courrier d'envoi par le Directeur (uniquement si rappel à la loi, LPI ou injonction)



Garantir la qualité des rapports d'inspections  
Harmoniser les observations  
Discussion et décision collégiales des suites éventuelles

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé 46

## Après...si tout va bien...

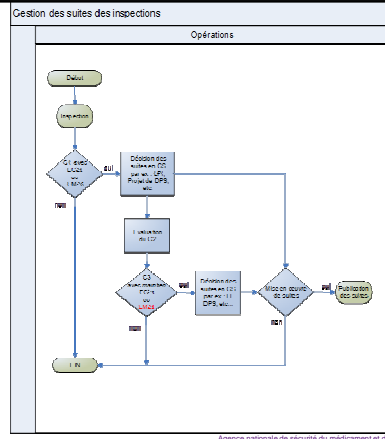


- ◆ Ouverture de l'établissement pharmaceutique
  - Exploitant
  - Fabricant ...
- ◆ Modification autorisée dans le cas d'une nouvelle forme/activité
- ◆ Mise à jour éventuelle de l'Autorisation d'Ouverture
- ◆ Autorisation de fabrication des formes pharmaceutiques
- ◆ Délivrance du certificat de conformité aux BPF pour une durée de validité de 3 ans ...ou plus courte si injonction

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé 47

**Sinon...des mesures graduelles (1/3)**

- ◆ Constitution d'un groupe de suivi (GS)
  - Équipe pluridisciplinaire: direction, chef de pôle, inspecteurs, évaluateurs
  - Critères d'entrée en GS: nombre d'EM et d'EC



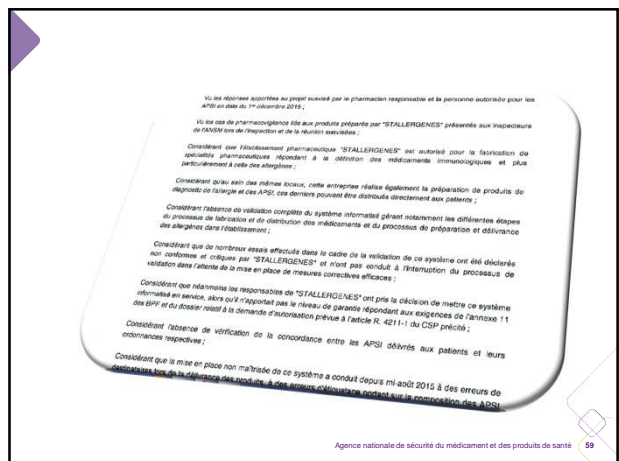
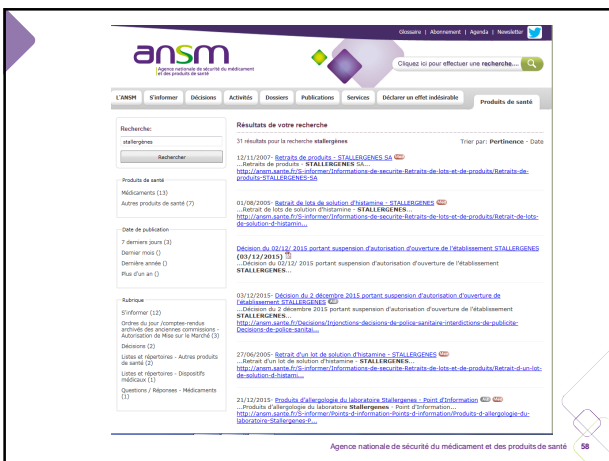
**Sinon...des mesures graduelles (2/3)**

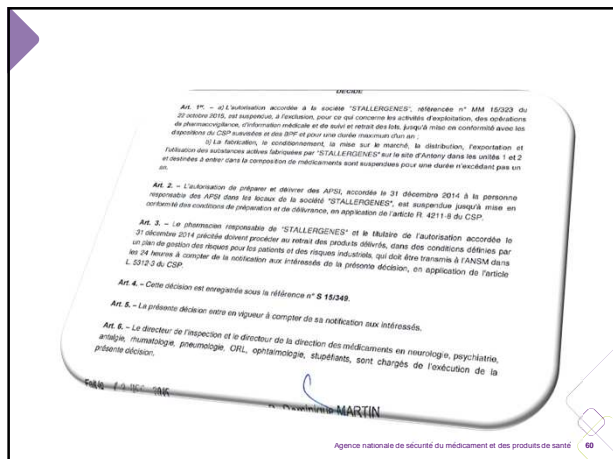
- ◆ Suites administratives concernant l'Etablissement
- ◆ Lettre à chaud
  - Rappel à la loi, courrier accompagnant le rapport d'inspection
  - Lettre préalable à injonction (LPI), courrier accompagnant le rapport d'inspection
  - Injonction: si action corrective non apportée aux écarts faisant l'objet de la LPI dans le délai de réponse (15j)
  - Décision de police sanitaire: suspension totale ou partielle de l'activité
  - Sanction financière possible



**Exemples concrets...site internet ANSM**







### Champ d'application

- ◆ Le Directeur général de l'ANSM s'est vu doté d'un pouvoir de prononcer des sanctions financières dévolu par :
  - la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé,
  - l'ordonnance du 19 décembre 2013 relative à l'harmonisation des sanctions pénales et financières relatives aux produits de santé et à l'adaptation des prérogatives des autorités et des agents chargés de constater les manquements,
  - le décret du 30 janvier 2014 relatif à l'harmonisation des sanctions pénales et financières relatives aux produits de santé et aux modalités de mise en œuvre des sanctions financières,
  - le décret du 31 mars 2015 relatif aux modalités d'émission des titres de perception relatifs aux sanctions financières en matière de produits de santé.

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé 62

### Nb : Objectif des sanctions financières (SF)

- ◆ L'instauration de SF :
  - Idée d'effectivité de la sanction
  - Substitution à des sanctions pénales pour les infractions ne présentant pas de risque pour la santé ou ayant donné lieu à peu de poursuites
  - Cumul de sanctions avec des sanctions pénales pour les manquements mettant en cause la santé publique ou empêchant un contrôle efficace par l'Agence et la prise de mesures en temps utile
- ➔ Concerne tous les domaines de compétence de l'ANSM : (médicament dont AMM et PV, DM/ DMDIV, établissements, publicité tout type de produits)
- ➔ Transfert des compétences du juge de la répression à l'autorité administrative

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé 63



## Régime juridique

- ◆ **Principe général** : Art. L.5312-4-1 (introduit par la loi de décembre 2011, modifié par l'ordonnance de décembre 2013)
- ◆ Les montants de la sanction financière et de l'astreinte sont **proportionnés à la gravité** des manquements constatés. Ils tiennent compte, le cas échéant, de la **réitération** des manquements sanctionnés dans un délai de deux ans à compter de la date à laquelle la première décision de sanction est devenue définitive.
- ◆ Les sanctions financières et les astreintes mentionnées au présent article sont **versées au Trésor public** et sont recouvrées comme les créances de l'Etat étrangères à l'impôt et au domaine.

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé 64

## Régime juridique

### ◆ Principe général

#### Art. L.5471-1

- Le montant de la sanction ne peut excéder 150 000€ pour une personne physique et
  - ❖ 10% du CA réalisé lors du dernier exercice clos
  - ❖ 30% du CA réalisé lors du dernier exercice clos pour le produit ou groupe de produits concernés, dans la limite d'un million d'euros pour une personne morale.
- nb : il s'agit du CA hors taxe France (hors exportation).
- Possibilité pour l'Agence de **publier les décisions de SF**.
- Possibilité d'assortir la sanction d'une **astreinte journalière**.
- **Possibilité de prononcer une interdiction de publicité** en cas de manquement mentionné au 1° à 3° de l'article L.5422-18

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé 65

## Sinon...autres mesures graduelles (3/3)

- ◆ **Autres suites**
  - pénales : transmission au procureur pour suites éventuelles
  - ordinales : plainte à l'ordre
- ◆ **Concernant le Produit**
  - Suspension d'AMM (Direction Produit)
  - Retrait des lots (Direction de la surveillance)



Ordre national  
des pharmaciens



Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé 66

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

## Bilans des sanctions administratives

## Bilan des suites administratives en 2014

	MEDTS CHIM.	MEDTS BIO.	EC	DM	COS	MPUP	DIV	PSL- TS	LAC	T-CELL =OTC	PV	MOT =SSB	BPL	TOTAL
Nb Inspections	191	53	47	74	32	104	36	41	12	26	27	21	35	699
Nb MED	5	0	1	4	3	1	4	0	0	0	3	0	0	21
Nb LPI	13	3	0	11	8	6	5	1	1	1	0	0	1	50
Nb INJ	4	1	0	4	6	1	1	1	1	0	0	0	0	19
Nb Pr-DPS	9	0	0	13	2	0	1	0	0	0	0	4	0	29
Nb DPS	7	0	0	6	0	0	2	0	0	0	0	1	0	16
Nb Sanctions FINANC *	0	0	-	0	0	0	0	-	-	-	0	-	-	0
<b>TOTAL</b>	<b>38</b> dont 11 INJ/ DPS	<b>4</b> dont 1 INJ	<b>1</b>	<b>38</b> dont 10 INJ/ DPS	<b>19</b> dont 6 INJ	<b>8</b> dont 1 INJ	<b>13</b> dont 3 INJ/ DPS	<b>2</b> dont 1 INJ	<b>2</b> dont 1 INJ	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>5</b> dont 1 DPS	<b>1</b>	<b>135</b> dont 35 INJ et DPS soit 14,3% des 100 Inspections avec suites

% inspections donnant lieu à des suites administratives = 14,3 % = 100 / 699

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

68

## Bilan des suites administratives en 2015

	MEDTS CHIM.	MEDTS BIO.	EC	DM	COS	MPUP	DIV	PSL- TS	LAC	T-CELL =OTC	PV	MOT =SSB	BPL	TOTAL
Nb Inspections	143	58	33	77	32	87	39	38	15	22	22	28	35	629
Nb MED	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Nb LPI	14	7	0	9	9	4	9	0	4	7	6	0	0	71
Nb INJ	7	3	0	7	9	3	7	0	0	1	4	0	0	41
Nb Pr-DPS	3	1	1	7	1	0	4	0	0	1	0	1	0	20
Nb DPS	3	2	1	5	1	1	3	0	0	1	0	1	0	18
Nb Sanctions FINANC *	0	0	-	0	0	0	0	-	-	-	0	-	-	0
<b>TOTAL</b>	<b>27</b> dont 10 INJ/ DPS	<b>13</b> dont 5 INJ/ DPS	<b>1</b> on 1 DP S	<b>28</b> dont 12 INJ /DPS	<b>20</b> dont 10 INJ	<b>9</b> dont 4 INJ/ /DPS	<b>23</b> dont 10 INJ/ /DPS	<b>0</b>	<b>4</b> dont 0 INJ/ /DPS	<b>10</b> dont 2 INJ/ /DPS	<b>6</b> on 4 INJ	<b>2</b> dont 1 DPS	<b>0</b>	<b>150</b> dont 59 INJ et DPS soit 65 % des 91 Inspections avec suites

% inspections donnant lieu à des suites administratives = 14,5 % = 91 / 629

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

69

## Les inspections particulières...

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

70

## Les inspections internationales

- ◆ Pour tout médicament fabriqué
  - hors du territoire de l'UE/EEE
  - dans un pays non signataire d'un ARM
- ◆ AMM
  - variation
  - AMM centralisée (EMA) : inspection par le pays importateur
  - AMM nationale (DP) : avis technique ou inspection de l'ANSM
- ◆ Référentiel utilisé : EU-GMP
- ◆ Déclenchée par la demande EMA ou DP, après réception de la demande d'AMM ou de variation
- ◆ Inspection conduite en général en anglais

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

71

## L'enquête « Accident »

Déclaration par les fabricants **immédiate et obligatoire** en cas de risque pour la santé publique (CSP R. 5124-55)

- ◆ Inspection inopinée
  - Diligentes par la direction de la surveillance
  - Suite à des signalements émanant de :
    - ↳ patients, officines, hôpitaux, distributeurs
    - ↳ fabricants et exploitants
- ◆ Objectif de l'enquête
  - Aider à la décision de
    - ↳ retrait du / des lots
    - ↳ suspension d'AMM
    - ↳ suspension de l'activité de l'établissement
  - Évaluation du risque de santé publique et de l'impact sur les autres produits
  - S'assurer de
    - ↳ l'investigation par le fabricant selon une méthodologie réfléchie
    - ↳ la pertinence du plan d'actions correctives
    - ↳ L'identification des causes possibles ou la plus probable

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé 72

## Cas concret: exemple 1

1/3

- ◆ Suite à un signalement de biovigilance, dont l'ANSM a été rendue destinataire, relatif à l'administration à un patient de greffons n'ayant pas fait l'objet d'une conservation dans des conditions appropriées, une inspection inopinée a été réalisée
- ◆ Des manquements ont été relevés:
- ◆ a) d'insuffisance du système de management de la qualité relatif à l'information sans délai du responsable de l'activité de thérapie cellulaire au correspondant de biovigilance de tout incident ayant un impact sur la santé du patient et de la déclaration de cet incident sans délai à l'ANSM,
- ◆ b) de l'absence de processus de formation du personnel en charge des astreintes techniques et d'un nombre insuffisant de personnes assurant cette astreinte

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé 73

## Cas concret: exemple 1

2/3

- ◆ c) de l'utilisation d'un système défaillant de renvoi des alertes,
- ◆ d) de l'absence d'enregistrement continu de la température des cuves d'azote,
- ◆ e) de l'absence des cuves de secours en cas de panne,
- ◆ f) de l'absence d'identification du contenu de certaines cuves,
- ◆ g) de l'absence de cuves dédiées pour la conservation de préparation de thérapie cellulaire à marqueurs biologiques positifs d'infection,
- ◆ h) d'un manque de sécurité du site en cas d'intrusion de personnes étrangères.

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé 74

## Cas concret: exemple 1

3/3

### Rédaction et envoi des mesures conservatoires

1. Sous 15 jours, garantir l'effectivité du système d'astreinte sur le site XXX, en disposant:
  - a. D'un système d'alarme basé sur la criticité des équipements dont le fonctionnement a été validé et dont le caractère opérationnel est vérifié périodiquement ;
  - b. De disposer d'un personnel habilité au vu notamment de ses compétences techniques, de sa connaissance des installations et de sa capacité (délai...) à intervenir dans des conditions appropriées ;
  - c. De disposer d'un système d'organisation régis sant son fonctionnement de manière performante et garantissant la traçabilité (compte -rendu d'astreinte...).
2. Sous 1 mois, garantir au niveau national le bon fonctionnement du dispositif de l'astreinte technique pour l'ensemble des activités en :
  - a. Evaluant pour chaque activité sa capacité à atteindre les objectifs assignés et en mettant en œuvre les actions rendues nécessaires par cette évaluation ;
  - b. Etablissant un plan d'audit au regard des exigences du point 1 cité ci -dessus.

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé 75

### Cas concret: exemple 2

- L'ANSM a été informée le 16 décembre 2013 par l'Agence régionale de santé Rhône-Alpes de 3 décès de nouveau-nés au centre hospitalier de Chambéry en décembre 2013 après administration de poches de nutrition parentérale provenant d'un même lot, fabriquées par le laboratoire Marett de Courseulles-sur-Mer le 28/11/13
- Retrait des poches le 17/12/13 (au total 137 poches)
- Inspection inopinée du 17 au 19/12 et des sous-traitants réalisant les contrôles microbiologiques d'environnement
- Les contrôles microbiologiques nécessaires pour caractériser la contamination ont été immédiatement entrepris par les laboratoires de l'ANSM et la Cellule d'Intervention Biologique d'Urgence (CIBU) de l'Institut Pasteur
  - entérobactérie d'origine environnementale: **Rouxiella chamberiensis**
- Suspension du laboratoire le 8 janvier 2014 par l'ANSM à la demande de Marisol Touraine, ministre des affaires sociales et de la santé

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé 76

The screenshot shows the ANSM website search results for the keyword 'Marett'. It lists several reports and decisions related to the inspection of the Pharmacie Marett facility in December 2013 and January 2014. Key items include:
 

- Report of inspection of Pharmacie Marett - 6-7 January 2014 (19/03/2014)
- Report of inspection of Pharmacie Marett - 17-19 December 2013 (19/03/2014)
- Decision of 08 January 2014 regarding the suspension of the production, distribution, delivery, and administration of parenteral preparations and hospital infusions at Pharmacie Marett.
- Decision of 8 April 2014 regarding the suspension of the production, distribution, delivery, and administration of parenteral preparations and hospital infusions at Pharmacie Marett.

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé 77

## La Gestion du Risque Qualité

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé 78

### Quality Risk Management

Quality by Design Q8	Quality Risk Management Q9	Pharm. Quality Systems Q10
Développement	Pharmaceutique	
Transfert	Technologique	
Fabrication	Commercialisation	

Réduire les Risques et les Coûts  
Favoriser L'innovation et l'Amélioration Continue  
Optimiser le Changement  
Introduire la flexibilité dans l'approche Réglementaire

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé 79

## Gestion du Risque Qualité (QRM)

*Processus systématique pour l'évaluation, la maîtrise, la communication et l'examen des risques en matière de qualité d'un médicament tout au long de son cycle de vie*

Le risque = probabilité(apparition d'un dommage)\*gravité

Evaluer le risque qualité sur une connaissance scientifique liée à la protection des patients

- 1. Apprécier le risque**  
Qu'est ce qui peut mal tourner ?  
Quelle est la probabilité ?  
Quelles sont les conséquences ?
- 2. Maîtrise du risque**  
Est-ce un niveau acceptable ?
- 3. Communiquer sur le risque**
- 4. Revoir le risque**

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé 80

## Le processus de Gestion des Risques Qualité et ses outils

**Les Etapes :**

- Appréciation du risque
- Maîtrise du risque
- Communication du risque
- Revue du risque

**5M**  
AMDEC,  
Risk  
Ranking...

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé 81

## Comment choisir un outil adapté ?

Définir l'objectif et cadrer le champ d'application

Identifier les différents types de risques et les hiérarchiser

Quand le faire ?  
(proactif ou réactif)

Comment l'intégrer dans la dynamique des systèmes existants ?

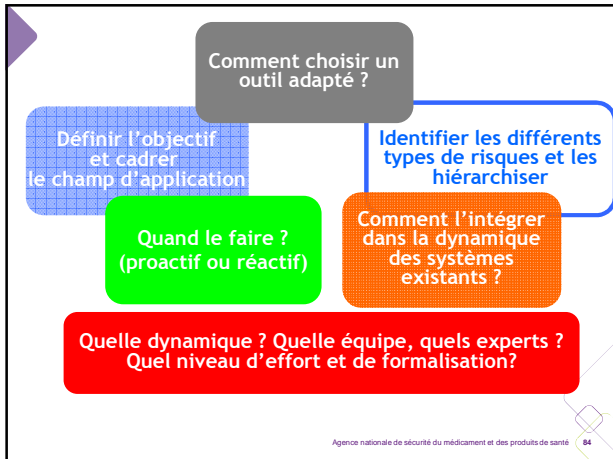
Quelle dynamique ? Quelle équipe, quels experts ?  
Quel niveau d'effort et de formalisation ?

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé 82

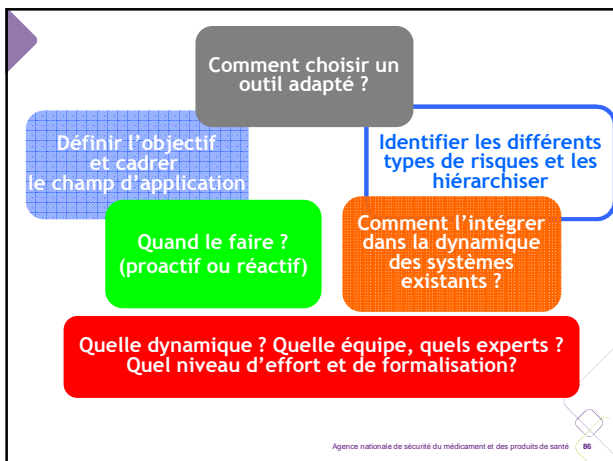
## Comment choisir un outil adapté ?

Risk Ranking and Filtering  
APR  
HAZOP  
AMDEC  
HACCP  
FTA

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé 83



- ### Identifier les différents types de risques et les hiérarchiser
- ◆ Trouver et exploiter toutes les informations à disposition pour identifier les dangers: historique, audits, réclamations, inspection...
  - ◆ Définir et formaliser l'appréciation du risque en fonction de l'outil choisi:
    - ❖ La gravité
    - ❖ L'occurrence
    - ❖ La détectabilité
  - ◆ Affecter un niveau de criticité aux risques en s'appuyant sur différentes méthodes
  - ◆ Dégager les risques nécessitant une action
  - ◆ Faire avaliser les résultats: Ph, RAQ, Direction
  - ◆ Proposer des actions de maîtrise des risques
  - ◆ Ramener le risque à un niveau acceptable
  - ◆ Réaliser les actions
- Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé 85



- ### Quelle dynamique ? Quelle équipe, quels experts ? Quel niveau d'effort et de formalisation?
- #### Elaboration de la Fiche QRM
- Risque potentiel identifié
  - Objectif de l'analyse de risque
  - Leader et participants
  - Outil(s) sélectionné(s)
  - Données utilisées (interne au site, au groupe, littérature,...)
  - Résultats
  - Conclusions et recommandations
  - Position du Pharmacien responsable / QP
  - Actions mises en place (résumé) /CAPA
- Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé 87

### Analyse de risque...son devenir dans le temps??

- ◆ L'analyse de risque est revue une fois par an
- ◆ Révisée suite à des évènements: audits, change control, inspection, rappels de lots...

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé 88

### Gestion du risque et industriel Applications ...

- ◆ La gestion des modifications « Change Control »
- ◆ Position sur besoin ou non d'une analyse de risque spécifique, préalable à la qualification / validation / acceptation
- ◆ Ouverture et/ou démarrage de nouvelles activités
- ◆ Les procédés et les systèmes existants
- ◆ Déviations, réclamations, anomalies...
- ◆ Audits des sous-traitants et des fournisseurs
- ◆ Etc...

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé 89

### Une application directe des BPF: ex. annexe 2

- ◆ 2.4: mesures de contrôle de la contamination repose sur principe QRM: OGM, microorganismes vivants / produits inactivés
- ◆ 2.5: stratégie de contrôle de l'environnement en fonction du niveau de contamination des produits manipulés
- ◆ 2.6: stratégie de contrôle de l'environnement si système non clos (fermentation...) et produit exposé à l'air
- ◆ 2.11: CTA en tout air neuf pour éviter les risques de contamination croisée
- ◆ 2.31: risque d'utiliser une matière première de départ (cellules, sérum, facteurs de croissance...) non conforme basé selon un principe QRM dans le cadre d'une utilisation des MPD avant l'obtention des résultats des contrôles

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé 90

### Gestion du risque et inspection Applications ... (1/3)

1. Evaluation de la criticité d'un écart

← Cas isolé ou pratique habituelle →  
← détectable avant libération ou non détectable avant libération →

**Probabilité d'apparition**

Gravité de l'écart	Très faible	Faible	Moyenne	Forte	Très forte
Pas de risque de produit NC	AE	AE	AE	AE	AE
Risque de produit NC sans effet patient	AE	AE	AE / M	AE / EM	EM
Risque de produit NC avec effet patient	AE	AE / M	AE / EM	EM	EM
Risque de produit NC avec effet nocif patient	EC/EM	EC	EC	EC	EC

← Réduction / augmentation du risque →

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé 91

## Gestion du risque et inspection Applications ...

(2/3)

### 2. Détermination d'un profil de risque pour les établissements

- Caractéristiques des établissements
  - éléments disponibles dans les états des lieux
  - éléments collectés durant l'inspection
- Evaluation des établissements
  - résultat de l'inspection
  - signalements enregistrés et/ou rappels de lot

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé 92

## Gestion du risque et inspection Applications ...

(3/3)

### 3. QRM pour la programmation des inspections

- Délai de ré-inspection en fonction de :
  - ◆ **Données générales sur l'établissement:**
    - ◆ Les activités de l'établissement: fabricant, exploitant, distributeur...
    - ◆ Types de produits et MP: bio, chimique...
    - ◆ Forme pharmaceutique: injectable, solide, pâteux...
  - ◆ **Du risque intrinsèque: (1 fiche renseignée par activité)**
    - ◆ FNS/FS, nombre de substances actives, produits « high potent », nombre de sous-traitants...
  - ◆ **Du risque de non-conformités:**
    - ◆ Basé sur l'inspection en cours et la précédente inspection (nombre d'écarts, types d'écarts, réitérés...)
  - ◆ **Autres critères à consulter:**
    - ◆ Les signalements et défauts qualité, les rappels
    - ◆ Les enquêtes « accident » déclenchées
    - ◆ Les modifications entreprises et/ou les nouvelles activités
    - ◆ L'évaluation du risque faite par l'inspecteur
- 6 mois à 5 ans ?

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé 93

## En conclusion ...

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé 94

## Gestion du risque et Inspection Dans tous les cas...



- ◆ Ne se substitue pas aux BPF et aux exigences réglementaires
  - Ex: point 113 (LD1): 113. L'intégrité des filtres stérilisés doit être contrôlée avant usage et confirmée immédiatement après usage par une méthode appropriée telle que les tests de point de bulle, de diffusion ou de maintien en pression
- ◆ S'intègre dans les systèmes qualité existants
- ◆ Nécessite un langage commun et des définitions communes inspectorat et industriel
- ◆ Formation et qualification à l'utilisation des outils pour les personnes impliquées
- ◆ Et....*Le risque « Zéro » n'existe pas...l'important c'est de le maîtriser!*

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé 95



## En résumé...

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé 96

## Améliorer les pratiques garantissant la qualité et la sécurité des produits de santé

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé 97

## Pour plus de détails sur les référentiels...

- ◆ Code de la Santé Publique
  - [www.legifrance.gouv.fr](http://www.legifrance.gouv.fr)
- ◆ ANSM
  - [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr) : les bonnes pratiques...
    - ✦ de fabrication
    - ✦ de distribution en gros
    - ✦ de pharmacovigilance
    - ✦ de laboratoires...
- ◆ Les médicaments
  - [www.sante.gouv.fr](http://www.sante.gouv.fr)
- ◆ Agence Européenne : EMA
  - [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)
- ◆ BPF européennes :
  - EudraLex - Volume 4 Good manufacturing practice (GMP) Guidelines
- ◆ Organisation Mondiale de la Santé
  - [www.who.int/medicines](http://www.who.int/medicines)
- ◆ Documents PIC / S
  - <http://www.picScheme.org>

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé 98

Merci de votre attention

Des questions??



Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé 99



**Avertissement**

- Lien d'intérêt : personnel salarié de l'ANSM (opérateur de l'Etat).
- La présente intervention s'inscrit dans un strict respect d'indépendance et d'impartialité de l'ANSM vis-à-vis des autres intervenants.
- Toute utilisation du matériel présenté, doit être soumise à l'approbation préalable de l'ANSM.

**Warning**

- Link of interest: employee of ANSM (State operator).
- This speech is made under strict compliance with the independence and impartiality of ANSM as regards other speakers.
- Any further use of this material must be submitted to ANSM prior approval.