

Inspections ANSM

+simmons
simmons

Rappels réglementaires et juridiques

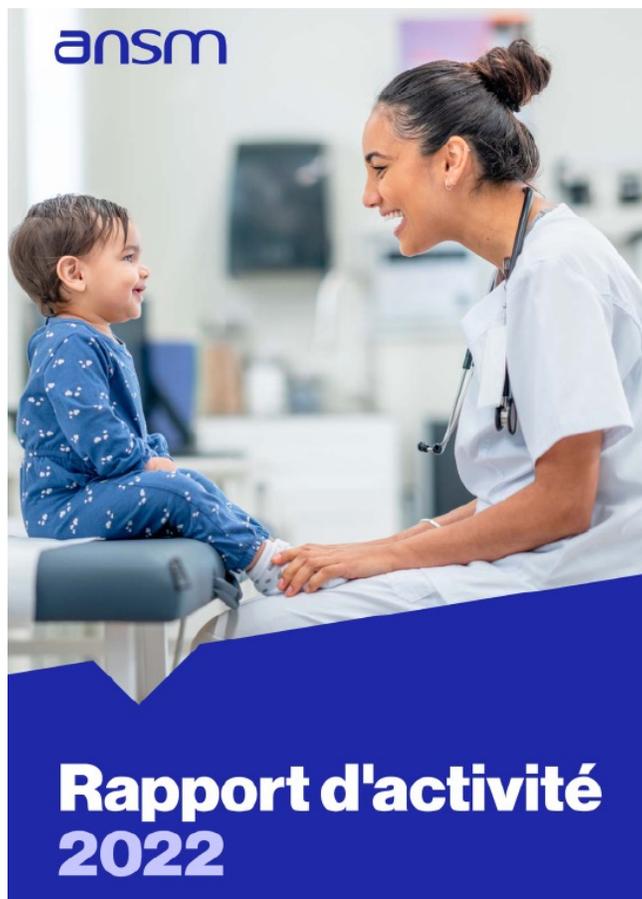
Anne-Catherine Perroy

Séminaire CPDIS – 20 juin 2024



- I. Quelques chiffres**
- II. Objectifs et types d'inspections**
- III. Prérogatives des inspecteurs**
- IV. Rapport et observations**
- V. Mesures susceptibles d'être prises**

Quelques chiffres



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)

Quelques chiffres

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

Quelques chiffres

DONNÉES 2022

Contentieux jugés et décisions rendues

- 45 nouvelles requêtes (toutes juridictions confondues) liées aux décisions et activités de l'Agence,
- 31 décisions ont été rendues par la juridiction administrative,
- 93 % des contentieux introduits se sont conclus par une décision favorable à l'Agence.

Quelques chiffres

Etat des lieux des sanctions financières prononcées par l'ANSM

En application de l'article L. 5471-1 du CSP, la directrice générale de l'ANSM peut prononcer des sanctions financières à l'encontre des auteurs de manquements à la réglementation notamment aux règles encadrant la mise sur le marché, la fabrication, la pharmacovigilance, la publicité des médicaments, l'anticipation et la gestion des risques de rupture de stock de médicaments ainsi qu'aux règles encadrant la mise sur le marché et la publicité des dispositifs médicaux et dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*.

Ces sanctions financières sont prévues aux articles L. 5421-8, L. 5422-18, L. 5423-8, L. 5423-9, L. 5426-2, L. 5438-1, L. 5461-9 et L. 5462-8 du CSP. Elles sont prononcées pour un montant ne pouvant dépasser, selon le type de manquement concerné, 30 % du chiffre d'affaires réalisé pour le produit ou groupe de produits concernés ou 10 % du chiffre d'affaires réalisé lors du dernier exercice clos. Ces sanctions ont vocation à s'appliquer sans préjudice de la prise de mesures de police sanitaire propres à chaque secteur d'activité et produit concerné.

Secteur	Domaine d'activité	2018	2019	2020	2021	2022
Dispositif médical	Publicité	3	0	1	0	0
	Mise sur le marché	0	0	0	3	0
	Matéiovigilance	0	0	0	0	0
Etablissement pharmaceutique	Bonnes pratiques de distribution	0	0	2	1	0
	Obligations de service public	5	0	0	2	1
	Bonnes pratiques de fabrication	-	-	1	0	0
Médicaments	Publicité	1	1	0	0	0
	Ruptures de stock	1	2	2	0	2
Matière première à usage pharmaceutique	Bonnes pratiques de fabrication	0	0	1	0	2
Total		10	3	7	6	5
Montant total (euros)		989 123	264 175	1 269 235	508 048	445 360

- I. Quelques chiffres
- II. Objectifs et types d'inspections**
- III. Prérogatives des inspecteurs
- IV. Rapport et observations
- V. Mesures susceptibles d'être mises en œuvre

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

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

Ainsi l'ANSM :

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

L'objectif d'une inspection est :

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

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

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

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

Pour en savoir plus



Objectifs de l'inspection

Grille des risques identifiables

N°	Nature	Définition
A	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)
B	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)
C	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
D	Rupture de stock	Toute situation ne permettant pas d'approvisionner de manière appropriée le marché national
E	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
F	Mise sur le marché d'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)
G	Non détection d'une dérive d'un processus	Absence ou défaut des outils de surveillance de processus
H	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

Types d'inspections



- Types d'inspections réalisées :
 - **Inspection programmée**
 - **Inspection inopinée**

**Être prêt à tout moment à la venue d'inspecteurs
pour vérifier la conformité des pratiques de l'entreprise.**

- Lieux de l'inspection :
 - En France
 - À l'étranger



Types d'inspections

Pour les inspections programmées :

- **Prise de contact des inspecteurs avec l'établissement concerné.**
- **Objectifs :**
 1. Trouver une date d'inspection
 2. Informer de l'inspection à venir via un courrier officiel
 - Liste des documents à préparer
 - Liste des personnes que l'inspecteur souhaite rencontrer

Pour toutes les inspections

- Nécessité d'avoir une lettre de mission (**art R5313-2 CSP**)

« Les inspecteurs de l'agence procèdent aux inspections décidées par le directeur général de l'agence, qui délivre à cette fin une lettre de mission à l'inspecteur responsable de l'enquête. Cette lettre mentionne l'établissement ou le lieu inspecté et le nom du ou des inspecteurs de l'agence. »



Remarque: Inspections EMA



EMA **coordinates inspections** for human and veterinary medicines authorised under the centralised procedure or in the context of a referral, on request from the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) or Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP).

EMA does not conduct inspections itself but requests that the inspection be carried out by **national authorities** in the EU Member States.

An overview of the different types of inspection EMA's CHMP can request as part of the assessment and monitoring of **human medicines** under the centralised authorisation procedure is available below.

GCP inspections	∨
GMP inspections	∨
GLP inspections	∨
Pharmacovigilance inspections	∨

- I. Quelques chiffres
- II. Objectifs et types d'inspections
- III. Prérogatives des inspecteurs**
- IV. Rapport et observations
- V. Mesures susceptibles d'être prise

Prérogatives des inspecteurs



Qui est habilité à inspecter ?

Inspecteurs

- Pharmaciens inspecteurs de santé publique, médecins inspecteurs de santé publique, inspecteurs de l'action sanitaire et sociale, ingénieurs du génie sanitaire, ingénieurs d'études sanitaires et techniciens sanitaires
- Désignés par l'ANSM

Article L. 5313-1 du CSP

Article L. 1421-1 du CSP

Inspecteurs chargés de constater des infractions commises via un moyen de communication électronique

- Formation spécifique
- Spécialement habilités à cet effet par le procureur général près la cour d'appel dans le ressort de laquelle ils exercent habituellement leurs fonctions après agrément accordé par l'ANSM
- Possible participation sous un pseudonyme aux échanges

Article L. 5313-2-1 du CSP

Arrêté 18 septembre 2018

Inspecteurs ayant qualité pour rechercher et constater des infractions pénales

- Habilités et assermentés pour la recherche et la constatation des infractions
- Possible saisine de produits

Article L. 5411-1 du CSP

Liste des inspecteurs habilités à la recherche et à la constatation d'infractions pénales : Décision n° 2024-140 du 02/02/2024 portant habilitation d'inspecteurs de l'ANSM

Prérogatives des inspecteurs

Où et quand réaliser l'inspection ?



Où ?	Quand ?
Dans les locaux, lieux, installations et moyens de transport dans lesquels ont vocation à s'appliquer les dispositions contrôlées	Entre 8 heures et 20 heures Possibilité d'accéder en dehors de ces heures si : <ul style="list-style-type: none">- L'accès au public est autorisé ou,- Si une activité est en cours.
Dans les locaux à usage d'habitation	Entre 6 heures et 21 heures

En cas de refus d'accès par l'occupant : Obtention d'une ordonnance par le Juge des Libertés et de la Détention (JLD).

Prérogatives des inspecteurs

Quels sont leurs droits ?

- Recueillir sur place ou sur convocation **tout document nécessaire** au contrôle
- Exiger la **communication ou obtenir une copie** des documents
- Accéder aux **logiciels et aux données stockées**
- Prélever des **échantillons**
- Accéder aux **données médicales individuelles nécessaires** si l'agent a la qualité de médecin ou de pharmacien



Prérogatives des inspecteurs

Quels sont leurs droits ?

Ne sont pas opposables

- Le secret des affaires
- Le secret bancaire
- Le secret attaché aux travaux des commissaires aux comptes
- Le secret attaché aux correspondances et e-mails privés des salariés

Avis des juristes d'entreprise

Principe : Pas confidentiels par nature

Exception : Ils peuvent néanmoins être protégés par le secret professionnel de l'avocat sous certaines conditions

- Documents internes créés exclusivement pour demander l'avis d'un avocat en vue d'assurer la défense
- Documents internes ne faisant que rapporter l'avis d'un avocat

Correspondances avocat / client

Principe : Les inspecteurs ne peuvent pas consulter un document protégé par le secret client/avocat

Exception (en matière pénale) : s'il existe une suspicion de participation de l'avocat à l'infraction visée par l'inspection

Attention :

- Concept de *legal privilege* pas harmonisé selon les pays
- Lorsque des personnes extérieures à la relation avocat/client sont en copie (par ex. agence de communication, ancien banquiers), le secret n'est plus opposable

- I. Quelques chiffres
- II. Objectifs et types d'inspections
- III. Prérogatives des inspecteurs
- IV. Rapport et observations**
- V. Mesures susceptibles d'être mises en œuvre

Rapport d'inspection

Timeline



Rapport d'inspection

Présentation du rapport



Délai de production variable

Format

- **Éléments complets et structurés** permettant de s'assurer de la conformité de l'activité, des opérations réalisées et des produits, aux référentiels applicables du domaine (par exemple, Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments)
- **Éléments de traçabilité** pour s'assurer du suivi des inspections voire des diverses actions de l'Agence menées auprès d'un même opérateur (notamment l'éventuelle réitération d'un écart déjà signalé lors d'une précédente inspection)
- **Éléments cohérents** pour que tout lecteur, en dehors du contexte général de la mission, puisse apprécier si les moyens mis en œuvre permettent d'obtenir la qualité requise et d'appréhender leur impact potentiel sur la santé publique

Réponses suite aux observations

- Réponse satisfaisante
- Réponse non satisfaisante
- Réponse partiellement satisfaisante

Écarts

- **Critiques** : De nature à provoquer ou pouvant entraîner un risque important de fabriquer un produit nocif pour le patient traité.
- **Majeurs** : Susceptibles, par exemple, d'entraîner la production d'un produit non conforme à l'autorisation de mise sur le marché (AMM) ou aux référentiels en vigueur.

- I. Quelques chiffres
- II. Objectifs et types d'inspections
- III. Prérogatives des inspecteurs
- IV. Rapport et observations
- V. Mesures susceptibles d'être mises en œuvre**

Mesures possibles

Mesures administratives d'avertissement

- **Rappel à la loi** : Notification pour rétablir la conformité.
- **Lettre de mise en garde** : Appel à action immédiate pour la sécurité des produits et des personnes

Mesures administratives contraignantes

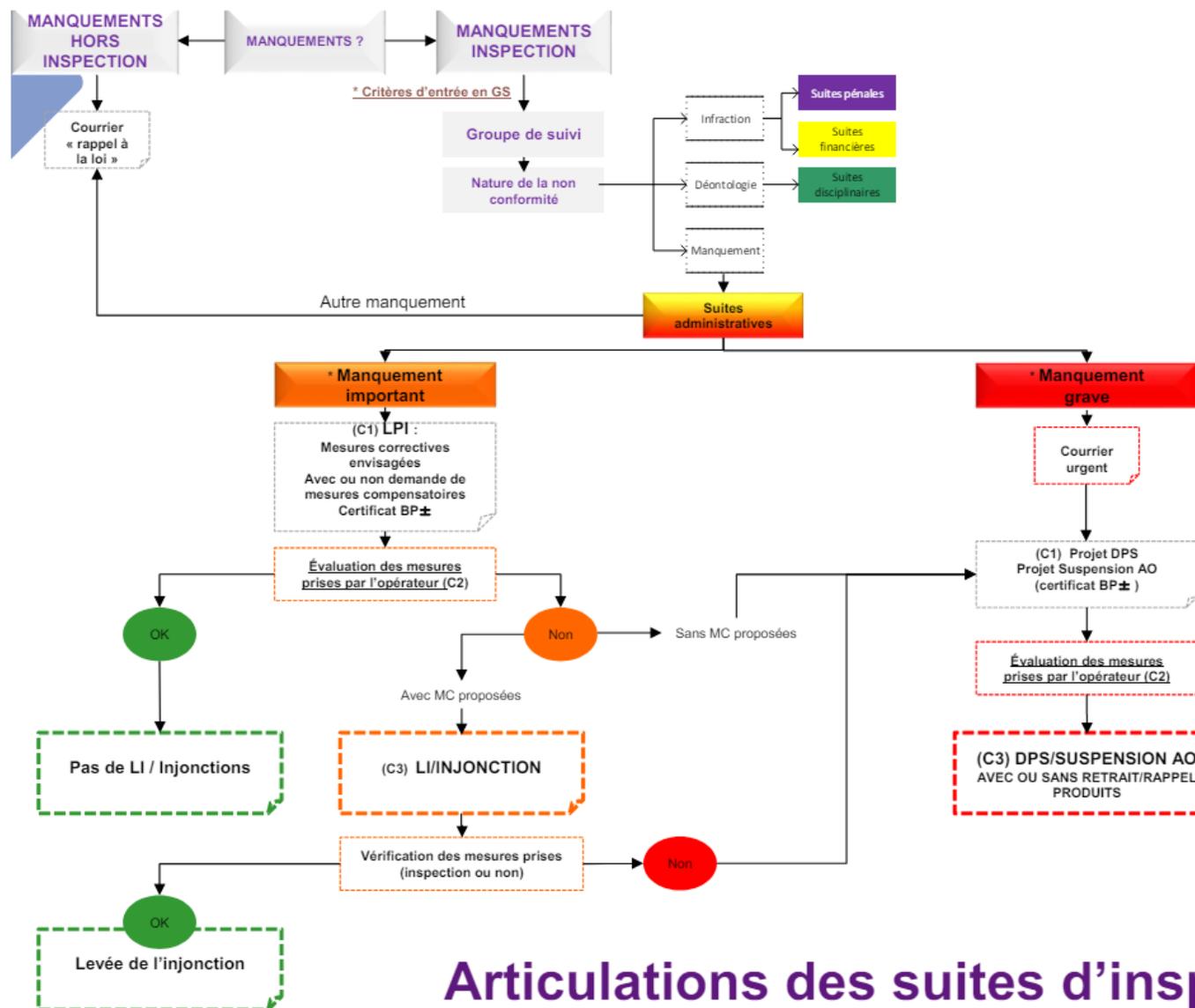
- **Injonction** : Obligation de mise en conformité avec suivi de l'ANSM.
- **Décision de police sanitaire (DPS)** : Mesures pour garantir la sécurité, pouvant aller jusqu'à suspension ou interdiction d'activité.

Sanctions susceptibles d'être adoptées ou proposées

- **Sanctions financières**
- **Propositions de suites pénales**
- **Propositions de suites ordinaires**

Mesures possibles

Synthèse



Articulations des suites d'inspection

Mesures possibles

Mesures administratives d'avertissement

Rappel à la loi

- **Quand ?** L'inspection met en évidence la nécessité d'une action déterminée de la part de l'opérateur pour rétablir un degré de conformité suffisant
- **Forme :** Courrier
- **Conséquences :** Pris en compte par l'ANSM dans la détermination des conditions de suivi du site

Lettre de mise en garde

- **Quand ?** L'inspection met en évidence la nécessité de mesures immédiates de l'opérateur
- **Forme :** Courrier
- **Conséquences :**
 - L'opérateur doit répondre immédiatement à la lettre avec des engagements précis (mesures conservatoires)
 - Ces éléments sont pris en compte par l'ANSM dans son processus de décision ultérieure.

Mesures possibles

Le cas échéant:

- Projet de décision de police sanitaire (DPS) / injonction / sanction
 - Mention dans la *cover letter*
 - d'une transmission d'un PV au Parquet pour suites à donner (pénal)
 - d'une information de / plainte devant l'Ordre des pharmaciens (disciplinaire)

Propositions de suites pénales

- Les procès-verbaux font foi jusqu'à preuve contraire
- La transmission au parquet sera indispensable en cas de :
 - Mise en danger de la vie ou de la santé de patients, de consommateurs ou de sujets;
 - Pratiques visant à se soustraire à une obligation réglementaire importante pour la qualité, la sécurité et l'efficacité des produits de santé;
 - Un non-respect manifeste et important de règles éthiques;
 - Le non-respect d'une décision de police sanitaire prise par l'ANSM
- **NB** : Les suites pénales peuvent se cumuler avec les mesures administratives ainsi qu'avec les suites ordinales, mais ne se cumulent pas avec les sanctions financières.

Propositions de suites disciplinaires

Les plaintes disciplinaires traitées par les sections B (industrie) et C (distribution) relèvent le plus souvent de plaintes faisant suite à des inspections d'établissements (par les ARS ou l'ANSM).

Plainte disciplinaire : quel circuit ?



Procédure mise à jour du décret 2022-381 du 16 mars 2022 portant modification de la procédure disciplinaire de l'ordre des pharmaciens

Projet de décision (DPS/Injonction/Sanction)

Au stade de la lettre préalable, la décision n'est qu'en projet

Possibilité ouverte à l'intéressé de faire des observations / demander à être entendu



Sauf urgence, obligation faite à l'administration d'ouvrir une phase contradictoire

Pas de délai imposé par les textes

Possibilité de demander un délai supplémentaire

Important de solliciter une audition (à une date nécessairement préalable à celle de la remise des observations écrites)

Observations écrites : **Une date - Une action - Un élément documentaire**

Mesures possibles

Principes



Objectivité

Suites fondées sur des constats objectifs de non-respect de référentiels opposables

Transparence

Publication sur le site de l'ANSM

Impartialité

Vérification de l'absence de conflit d'intérêt des opérateurs de l'ANSM avec l'entreprise concernée
Analyse collégiale lorsque les constats dépassent des critères prédéfinis (nombreux écarts majeurs et critiques)

Proportionnalité

ANSM tient compte des mesures conservatoires adoptées par l'opérateur

Contradictoire

L'ANSM reçoit tout opérateur qui en fait la demande (possibilité de se faire assister par un conseil)
Mesures contraignantes à l'issue d'une procédure contradictoire (sauf cas prévus par la loi, urgence ...)

- **Quand ?** Dès que l'inspection conduit à un constat de non-conformités et de manquements de nature à engendrer un risque direct ou immédiat pour la qualité ou la sécurité, portant gravement atteinte aux règles éthiques, ont déjà fait l'objet d'une injonction, ...
- **Processus :** Notification à l'opérateur de l'intention de prendre la décision de police sanitaire (procédure contradictoire où l'opérateur peut faire des observations)
 - **En cas de mise en conformité lors de la période contradictoire :** La décision n'est pas adoptée
 - **Dans le cas contraire :** Adoption de la décision et publication sur le site internet de l'ANSM jusqu'à leur abrogation

Décision de police sanitaire (illustration)

Décision du 18/04/2024 portant suspension de la publicité et de l'exploitation du produit dénommé ImuPatch par la société Sodeval

La directrice générale de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) ;

Vu le code de la santé publique (CSP) et notamment les articles L.4211-1, L.5111-1, L.5121-5, L.5121-8, L.5122-1, L.5122-3, L.5122-6, L. 5124-1, L.5311-1, L.5312-2, L.5312-3 et L.5312-4 ;

Vu la levée de fonds en faveur du développement du produit ImuPatch successivement diffusée sur le site internet de la société Sodeval (<https://societedexploitationdelavalentonine.lendeers.com/company/land2/18579/?token=1r9s97581e>), sur les profils du réseau social LinkedIn de M. Cédric Pierrot et M. Jean-Bernard Fourtillan, ainsi que par mailings ;

Vu le courrier de l'ANSM en date du 14 mars 2024 adressé à la société Sodeval et reçu par celle-ci le 18 mars 2024, demeurée sans réponse ;

Considérant que, dans le cadre d'une opération de levée de fonds, il a été constaté que la société Sodeval promeut sur son site internet, via le réseau social professionnel LinkedIn ainsi que par l'envoi de mailings, le produit dénommé ImuPatch se présentant sous la forme d'un patch transdermique ;

Considérant que le produit ImuPatch est composé de Valentonine et de 6-Méthoxy-Harmalan ;

Considérant que le produit ImuPatch est présenté, sur le site internet de la société Sodeval ainsi que sur LinkedIn, avec des allégations telles que « traitements préventifs et curatifs révolutionnaires pour la santé » ; « solutions thérapeutiques avancées (...) alternative pratique aux traitements traditionnels » ; « bienfaits pour de nombreuses maladies dites auto-immunes principalement neurodégénératives comme Parkinson, Alzheimer » ; « nous sommes aujourd'hui capable d'apporter des traitements curatifs et préventifs sur de nombreuses maladies avec les patchs transdermiques uniques au monde. » ; « Voici une liste non exhaustive des maladies que l'on peut traiter de façon préventive & curative : Maladie Parkinson, Alzheimer, Sclérose en Plaques, maladie à corps de Lewy, maladie de Charcot, épilepsie, troubles du Sommeil, troubles psychotiques (Schizophrènes, Dépressions nerveuses...), Insuffisances thyroïdiennes, Myopathies, Tous les cancers à titre préventif et curatif, car le point le plus important de cette découverte est qu'elle nous révèle l'origine de la sécrétion des lymphocytes CD4 (T4) et CD8 (T8), c'est à dire de l'immunité cellulaire, par le 6-MH, en renforçant l'immunité cellulaire. Nous pouvons y ajouter, les diabètes de types I et II, les maladies dues à une déficience immunitaire : SIDA, maladies inflammatoires (Fibromyalgies, etc.), Cancers, ... » ;

Considérant que le produit ImuPatch est présenté, sur son projet de conditionnement (packaging) disponible sur LinkedIn avec des allégations telles que : « Bienfaits - santé humaine : Parkinson, Alzheimer, TDAH, Insuffisance Thyroïdienne, Diabète I et II, Myopathies, Troubles autistiques, crise épileptique, VIH- Sida, Cancers, Troubles Psychotiques, Dépressions nerveuses, Maladie à corps de Lévy, Maladie de Charcot, Maladie auto-immune, Troubles du sommeil, Sclérose en plaques » ;

Considérant qu'aux termes de l'article L.5111-1 du CSP, « on entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou pouvant lui être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier ses fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique » ;

Considérant, au vu de ce qui précède, que le produit ImuPatch répond à la définition du médicament par présentation au sens de l'article L.5111-1 du CSP ;

Considérant que le produit ImuPatch n'a fait l'objet d'aucune autorisation, notamment celles mentionnées aux articles L.5121-8, L.5121-12 ou L.5121-12-1 du CSP justifiant de l'évaluation de sa qualité et de son rapport bénéfices/risques

Décision de police sanitaire (illustration)

favorable ;

Considérant que la société Sodeval promeut l'utilisation du produit ImuPatch sur son site internet, sur le réseau social LinkedIn ainsi que via l'envoi de mailings, sans avoir obtenu de la Directrice générale de l'ANSM, l'autorisation préalable de diffuser une publicité pour un médicament prévue à l'article L.5122-8 du CSP ;

Considérant qu'aux termes des dispositions combinées des articles L.4211-1 et L.5124-1 du CSP, la fabrication, la préparation, l'importation, l'exploitation, l'exportation, la distribution en gros, le conditionnement, la conservation, la mise sur le marché à titre gratuit ou onéreux, la détention en vue de la vente ou de la distribution à titre gratuit, la délivrance et l'administration des médicaments ne peuvent être réalisées que dans des établissements pharmaceutiques dûment autorisés ;

Considérant qu'aux termes des dispositions de l'article R.5124-2 du CSP, l'exploitation comprend les opérations de vente en gros ou de cession à titre gratuit, de publicité, d'information, de pharmacovigilance, de suivi des lots et, s'il y a lieu, de leur retrait ainsi que, le cas échéant, les opérations de stockage correspondance ; que l'exploitation est assurée soit par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché mentionnée à l'article L.5121-8 du CSP, de l'autorisation d'accès précoce mentionnée à l'article L.5121-12 du CSP ou de l'un des enregistrements mentionnés aux articles L.5121-13 et L.5121-14-1 du CSP ;

Considérant qu'en l'espèce, la société Sodeval ne dispose d'aucun établissement pharmaceutique ;

Considérant que le produit ImuPatch est, par conséquent promu et exploité en infraction aux règles qui lui sont applicables ;

Considérant de surcroît que l'absence de garantie quant à la provenance, la qualité, l'efficacité et la sécurité des médicaments présentés sur internet en dehors du circuit pharmaceutique autorisé et contrôlé par les autorités sanitaires, destinés au surplus à des personnes atteintes de pathologies graves et devant être prises en charge par des traitements éprouvés et disponibles, et dont l'état de santé peut par ailleurs caractériser une fragilité physique et une vulnérabilité accrues, ne permet d'évaluer ni le risque prévisible encouru par les personnes qui utiliseraient ces produits, ni le bénéfice qu'elles pourraient en escompter ;

Considérant qu'en conséquence, la publicité et l'exploitation du produit ImuPatch est susceptible de présenter un danger pour la santé humaine ;

Considérant qu'il convient donc de suspendre ces activités jusqu'à mise en conformité du produit ImuPatch aux dispositions législatives et réglementaires qui lui sont applicables ;

Décide

Article 1^{er} - La publicité et l'exploitation du produit ImuPatch par la société Sodeval sont suspendues, jusqu'à la mise en conformité de ce produit à la réglementation qui lui est applicable.

Article 2 - La directrice de la Direction Médicale 1, le directeur de la Direction Médicale 2 et le directeur de l'inspection sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution de la présente décision qui sera publiée sur le site internet de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

- **Quand ?** Dès que l'inspection conduit à un constat de non-conformités et de manquements importants (mais qui ne sont pas de nature à engendrer un risque direct ou immédiat pour la qualité ou la sécurité) -> **Champ large**
- **Processus :** Lettre préalable à injonction (procédure contradictoire : l'opérateur peut faire des observations)
 - **En cas de mise en conformité lors de la période contradictoire :** L'injonction n'est pas adoptée
 - **Dans le cas contraire :** Adoption de l'injonction et publication sur le site internet de l'ANSM
- **Conséquences :**
 - **Publication** « *jusqu'à ce que la situation ait été régularisée sur l'ensemble des actions correctives* » :

Injonctions (illustration)

Injonctions Exploitant				
Thème	Mots clés	Motif	Demande	Délai
Qualité	Gestion des activités d'information médicale	Insuffisance dans la gestion des activités d'information médicale	Mettre en place une organisation permettant d'assurer un suivi maîtrisé des activités d'information médicale	1 mois
Qualité	Formation Habilitation	Déficiences dans la formation du personnel aux BP	Réaliser une formation aux bonnes pratiques de l'ensemble du personnel de l'établissement et d'assurer sa pérennité	3 mois
Qualité	Gestion de la sous-traitance	Insuffisance du suivi des fournisseurs, sous-traitants et prestataires	Mettre en place une organisation permettant d'assurer un suivi des fournisseurs, sous-traitants et prestataires	3 mois
Qualité	Système qualité	Retard significatif dans le suivi et la rédaction des revues qualité produit	Approuver l'intégralité des revues qualité produit	6 mois
Qualité	Ressources	Insuffisance de ressources mise en œuvre pour le maintien de la conformité et de l'efficacité du système qualité pharmaceutique	Disposer des ressources nécessaires au maintien de la conformité et de l'efficacité du système qualité pharmaceutique	6 mois
PV	Gestion de la sous-traitance Système PV	Manque de maîtrise dans le suivi, en matière de pharmacovigilance, des partenaires de distribution de médicaments	Assurer un suivi efficace des partenaires de distribution en matière de pharmacovigilance	9 mois

Injonctions (illustration)

Injonctions Exploitant				
Thème	Mots clés	Motif	Demande	Délai
Qualité	Gestion de la qualité	Défaillances majeures dans le système qualité par une procédure de gestion des anomalies inexistante	Mettre en place un système qualité robuste	1 mois
Qualité	Audits	Gestion non satisfaisante des audits externes et internes	Réaliser le suivi des audits externes et un audit interne indépendant	9 mois
Qualité	Gestion des activités d'information médicale	Carences dans la maîtrise des demandes d'information médicale	Suivre une formation sur la gestion de l'information médicale et mettre un place un système satisfaisant pour la gestion des demandes d'information médicale	6 mois
PV	Système PV	Gestion non satisfaisante de la pharmacovigilance, s'agissant de l'absence d'un document écrit actualisé décrivant de façon détaillée le système de pharmacovigilance mis en place sur le territoire national	Rédiger un document écrit actualisé décrivant de façon détaillée le système de pharmacovigilance mis en place sur le territoire national	2 mois
Qualité	Gestion de la sous-traitance	Maîtrise insuffisante des activités externalisées compte tenu, notamment de manquements dans l'élaboration des cahiers des charges établis avec le fabricant et le dépositaire	Finaliser les mesures prises pour maîtriser les activités externalisées en complétant et en modifiant les cahiers des charges avec le fabricant et le dépositaire	2 mois

Injonctions (illustration)

Injonctions Exploitant				
Thème	Mots clés	Motif	Demande	Délai
PV	Qualification / Formation	<ul style="list-style-type: none"> • L'absence de maîtrise, de visibilité et de contrôle sur les activités de PV par la RPV en France, ainsi que l'insuffisance de formation et de qualification en PV du RPV pour qu'il puisse répondre aux obligations et aux responsabilités en matière de PV • La défaillance du système de formation à la PV du personnel pour qu'il puisse répondre aux obligations /responsabilités de l'établissement en la matière 	Disposer : <ul style="list-style-type: none"> • d'un RPV justifiant d'une qualification en PV pour qu'il puisse répondre aux obligations et aux responsabilités en matière de PV ; • d'un système de formation à la PV du personnel d'EP avec maj des supports de formation à la PV et aux réclamations qualité, et la réalisation d'une session de formation 	3 mois
Qualité	Contractualisation / Système documentaire / Audits	<ul style="list-style-type: none"> • La défaillance du processus de contractualisation avec des partenaires titulaires d'AMM, EP étant exploitant en France des spécialités • La défaillance du système qualité appliqué au système de PV, lié à des insuffisances du système d'audits d'EP et dans le système d'archivage des données de PV 	Disposer : <ul style="list-style-type: none"> • de contrats signés (ou envoyés pour signature) avec l'ensemble des partenaires comportant des accords complets d'échange de données de sécurité et établissant les responsabilités respectives • d'un système doc. à jour décrivant les activités de PV et d'importance pour la PV ; • d'un système pour la réalisation d'audits indépendants de PV avec : i. une planification des audits argumentée, ii. l'initiation de ces audits tels que planifiés, iii. la preuve de l'indépendance de l'auditeur 	6 mois

- **Quand ?** Dès que l'inspection conduit à des constats montrant que l'opérateur se soustrait délibérément à une obligation ou réitère/poursuit des absences de respects de la réglementation

Rq:

- Pas nécessairement suite à une inspection
 - Publication pendant 1 mois
- **Possibilité d'être assorties d'une astreinte**
 - **Absence de cumul avec des poursuites pénales**

Sanction financière (illustration)

Décision du 02/05/2024 portant sanction financière à l'encontre de la société Teva Santé

La directrice générale de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM),

Vu le Code de la santé publique (CSP), notamment les articles L. 5111-4, L. 5121-31, L. 5121-32, L. 5311-1, L. 5312-4-1, L. 5423-9 7° b), L. 5471-1 et R. 5312-2 ;

Vu l'arrêté du 27 juillet 2016 fixant la liste des classes thérapeutiques contenant des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur mentionnés à l'article L. 5121-31 du code de la santé publique ;

Vu les lignes directrices relatives à la détermination des sanctions financières, en date du 8 août 2022 publiées sur le site internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr) ;

Vu le plan de gestion de pénurie de la spécialité Tolvaptan Teva 15 mg, comprimé + Tolvaptan Teva 45 mg, comprimé, établi par la société Teva Santé le 25 novembre 2022 et transmis à l'ANSM le 20 décembre 2022 ;

Vu la déclaration établie via Trustmed en date du 24 mai 2023 par la société Teva Santé faisant part de la mise en place d'un contingentement quantitatif de la spécialité Tolvaptan Teva 15 mg, comprimé + Tolvaptan Teva 45 mg, comprimé ;

Vu la déclaration de rupture de stock en date du 15 juin 2023 adressée par la société Teva Santé à l'ANSM concernant la spécialité Tolvaptan Teva 15 mg, comprimé + Tolvaptan Teva 45 mg, comprimé ;

Vu les échanges en date des 11 et 17 juillet 2023 intervenus entre la société Teva Santé et l'ANSM ;

Vu le courrier de l'ANSM en date du 18 octobre 2023 informant la société Teva Santé de son projet de décision de sanction financière et l'invitant à présenter ses observations sur cette mesure ;

Vu la réponse de la société Teva Santé en date du 9 novembre 2023 ;

Considérant que l'article L. 5111-4 du CSP définit le MITM comme « *un médicament pour lequel une interruption de traitement est susceptible de mettre en jeu le pronostic vital des patients à court ou moyen terme, ou représente une perte de chance importante pour les patients au regard de la gravité ou du potentiel évolutif de la maladie.* » ;

Considérant que la spécialité Tolvaptan Teva 15 mg, comprimé + Tolvaptan Teva 45 mg, comprimé est indiquée pour ralentir la progression du développement des kystes et de l'insuffisance rénale dans la polykystose rénale autosomique dominante (PKRAD) chez l'adulte atteint d'une maladie rénale chronique (MRC) de stade 1 à 4 à l'initiation du traitement, avec des signes d'évolution rapide de la maladie et appartient à la classe thérapeutique « autres diurétiques » (C03X) figurant sur la liste des classes thérapeutiques contenant des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM) fixée par l'arrêté éponyme du 27 juillet 2016;

Considérant qu'en application de l'article L. 5121-31 CSP, « *pour les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur mentionnés à l'article L. 5111-4, les titulaires d'autorisation de mise sur le marché et les entreprises pharmaceutiques exploitant des médicaments élaborent et mettent en œuvre des plans de gestion des pénuries dont l'objet est, dans l'intérêt des patients, de prévenir et de pallier toute rupture de stock.* » ;

Considérant en outre qu'en application de l'article L. 5121-32 du CSP, « *Les titulaires d'autorisation de mise sur le marché et les entreprises pharmaceutiques exploitant un médicament d'intérêt thérapeutique majeur mentionné à l'article L. 5111-4 informent dès qu'ils en ont connaissance l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé de tout risque de rupture de stock ou de toute rupture de stock relatif à ce médicament, dans des conditions définies par voie réglementaire.*

Sanction financière (illustration)

Ils mettent en place, après accord de l'agence, des solutions alternatives permettant de faire face à cette situation et mettent en œuvre, pour les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur, les mesures prévues dans le plan de gestion des pénuries mentionné à l'article L. 5121-31.

Ils prennent, après accord de l'agence, les mesures d'accompagnement et d'information des professionnels de santé ainsi que les mesures permettant l'information des patients, notamment par l'intermédiaire des associations de patients. » ;

Considérant en l'espèce que, le 23 mai 2023, la société Teva Santé a informé l'ANSM d'un risque de rupture de stock de la spécialité Tolvaptan Teva 15 mg, comprimé + Tolvaptan Teva 45 mg, comprimé, au motif d'un problème qualité dans le processus de fabrication ;

Considérant que le 24 mai 2023, la société Teva Santé a informé l'ANSM de la mise en place d'un contingentement quantitatif permettant un approvisionnement à hauteur de 25% des ventes moyennes mensuelles pendant plus de 11 mois ;

Considérant toutefois que le 15 juin 2023, la société Teva Santé a informé l'ANSM qu'elle ne disposait plus que de 3 boîtes de la spécialité Tolvaptan Teva 15 mg, comprimé + Tolvaptan Teva 45 mg, comprimé ; que la société Teva Santé a déclaré, le 6 juillet 2023, une rupture de stock totale ;

Considérant que, ces éléments ont mis en évidence un défaut dans la mise en œuvre du contingentement quantitatif ;

Considérant pourtant que le plan de gestion des pénuries de la spécialité Tolvaptan Teva 15 mg, comprimé + Tolvaptan Teva 45 mg, comprimé, établi par la société Teva Santé le 25 novembre 2022 et transmis à l'ANSM le 20 décembre 2022, prévoyait la mise en place d'un contingentement ;

Considérant que, les 11 et 17 juillet 2023, la société Teva Santé a confirmé à l'ANSM le défaut de contingentement sur le circuit des ventes directes en officines ;

Considérant donc que les mesures prévues dans le plan de gestion des pénuries n'ont pas été mises en œuvre ; qu'ainsi les circonstances de l'espèce caractérisent un manquement aux dispositions des articles L. 5121-31 et L. 5121-32 précités ;

Considérant qu'aux termes de l'article L. 5423-9 7° b) du CSP, constitue un manquement soumis à sanction financière le fait, pour un titulaire d'autorisation de mise sur le marché ou une entreprise pharmaceutique exploitant un MITM [...] « de ne pas mettre en œuvre, le cas échéant, les mesures prévues dans le plan de gestion des pénuries exigé en application de l'article L. 5121-31 » ;

Considérant qu'il ressort du III de l'article L. 5471-1 du CSP, que le montant de la sanction prononcée pour les manquements mentionnés au 1° de l'article L. 5423-9 ne peut être supérieur à 30% du chiffre d'affaires réalisé lors du dernier exercice clos pour le produit ou le groupe de produit concerné, dans la limite d'un million d'euros, pour une personne morale ;

Considérant qu'en application des lignes directrices précitées, ce chiffre d'affaires s'entend comme le chiffre d'affaires hors taxe réalisé en France (hors exportation) ;

Considérant le chiffre d'affaires réalisé par la société Teva Santé en France, au cours de l'exercice 2022, pour les présentations de la spécialité Tolvaptan Teva 15 mg, comprimé et Tolvaptan Teva 45 mg, comprimé, communiqué à l'ANSM par courrier en date du 9 novembre 2023 ;

Considérant qu'au vu des critères applicables aux manquements à la réglementation des médicaments fixés en annexe 3 des lignes directrices précitées, le fait de ne pas respecter les dispositions de l'article L. 5121-29 du CSP constitue un manquement de type 3 ;

Considérant qu'il est également tenu compte de la coopération et diligence de l'opérateur à faire cesser le manquement en tant qu'éléments de personnalisation du montant de la sanction, et plus particulièrement du contexte de commercialisation et de l'évolution des pratiques de gestion des pénuries par l'opérateur suite aux remarques de l'ANSM ;

Considérant au vu de l'ensemble de ce qui précède, qu'il y a lieu d'infliger à la société Teva Santé, une sanction financière de 40 100,94 euros, liquidée selon les modalités annexées à la présente décision ;

Décide

Art. 1^{er} – Il est établi que la société Teva Santé a enfreint les dispositions des articles L. 5121-31 et L. 5121-32 du CSP.

Art. 2 – Une sanction financière de 40 100,94 euros, liquidée selon les modalités fixées en annexe, est infligée à la société Teva Santé.



Merci pour votre attention