

**Groupe de travail « Pratiques industrielles » (GT4)
Comité d'interface
Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
Organisations professionnelles représentatives des industries du médicament**

Séance du 3 décembre 2021

Ordre du jour

Points	Sujets abordés	pour audition, information, adoption ou discussion
I.	Approbation du compte-rendu de la réunion du 2 juillet 2021	
II.	Sujets pour discussion	
II.1	Déclaration des événements qualité à l'ANSM	
II.2	Audits mutualisés	
II.3	Activités dans les locaux de stockage	
II.4	Production de formes injectables - Inspection visuelle	
II.5	Programme de travail 2022 : premières proposition des industriels	
III.	Sujets pour information	
III.1	Point actualités réglementaires Europe : - Retour sur le dernier groupe de travail des inspecteurs (GMDP IWG) - Extension péremption certificats de bonnes pratiques - Dioxyde de titane	
III.2	Point actualités réglementaires France : - BPF : annexe 13 - Point sur les nitrosamines/sartans - Déclaration des établissements dans la base de données OMS - Retour sur la consultation publique sur la doctrine sur l'inspection des fabricants d'excipients	
IV.	Prochaines réunions	

Participants

Nom des participants	
Anne Carpentier	Leem
Frédéric Jouaret	Leem
Véronique Davoust	Leem
Paul Mirland	Leem
Damien Brossard	GEMME
Odile Chadefaux	GEMME
Marie-Pierre Charnaillat	NèreS
Nicole Ducloux	SICOS
Patrick De-Araujo	ANSM, direction de l'inspection
Virginie Waysbaum	ANSM, direction de l'inspection
Mélanie Cachet	ANSM, direction de l'inspection
Linda Gallais	ANSM, direction de l'inspection
Said loughlissen	ANSM, direction de l'inspection
Abdelaali Sarakha	ANSM, direction de l'inspection
Marie-Laure Veyries	ANSM, direction de l'inspection
Laurence Fresse	ANSM, direction de l'inspection

I. Approbation du compte-rendu de la réunion du 2 juillet 2021

Le compte-rendu a été approuvé. Il sera publié sur le site internet de l'agence.

II. Sujets pour discussion

I.1 Déclaration des évènements qualité à l'ANSM

Le Leem annonce la finalisation du document à la suite de la réunion spécifique qui s'est tenue avec l'agence sur le sujet.

II.2 Audits mutualisés

L'ANSM et les opérateurs ont échangé sur la dernière version du document du Leem, notamment sur l'expérience des auditeurs et l'utilisation des rapports d'audit achetés.

II.3. Activités dans les locaux de stockage

Les représentants des industriels ont fait des propositions en vue de permettre de nouvelles activités dans les locaux annexes de stockage des établissements pharmaceutiques (préparation de commandes notamment).

L'ANSM rappelle que ces locaux ne sont pas soumis à une autorisation d'ouverture et à une présence pharmaceutique permanente au regard des activités réduites qui y sont réalisées.

Un retour aux opérateurs sera fait à l'issue de l'analyse des propositions par l'ANSM.

II.4. Production de formes injectables - Inspection visuelle

Les représentants des industriels ont souhaité aborder la question de la qualification des opérateurs à l'inspection visuelle manuelle des formes injectables à la suite d'écarts relevés en inspection, concernant le taux de détection des défauts critiques pour permettre l'habilitation des opérateurs, lorsqu'il n'est pas de 100%. Les industriels concernés par l'écart souhaitent proposer une approche dite "probabiliste", en se basant notamment sur le chapitre Visual inspection of injections de la Pharmacopée américaine (USP).

L'ANSM rappelle qu'un défaut critique est considéré comme pouvant entraîner un effet délétère grave ou la mort du patient. Il inclut également toute non-conformité pouvant compromettre l'identité, l'efficacité ou l'intégrité du contenant qui pourrait aboutir à une contamination du produit.

Elle indique également que l'exigence de ne pas retrouver des défauts critiques dans les prélèvements statistiques (prélèvement NQA Niveau de Qualité Acceptable) est un élément de vérification de la qualité de l'inspection visuelle et elle est maintenant intégrée dans le projet d'annexe 1 des bonnes pratiques de fabrication (BPF) en cours de finalisation.

En conséquence, il appartient à l'industriel de mettre en place sa politique de qualification et de définir les défauts critiques notamment au regard du risque patient.

La démarche conseillée par l'USP pour qualifier les opérateurs peut être utilisée à condition que les défauts critiques tels que définis soient retrouvés totalement par l'opérateur lors de sa qualification.

II.5. Programme de travail 2022

Sur la base de propositions des représentants des industriels, le programme suivant est acté pour 2022 :

- Travail à distance
Le Conseil national de l'Ordre des pharmaciens (CNOF) a initié, en lien avec l'ANSM, un travail sur les nouvelles organisations de travail et leur impact en matière de contrôle effectif du pharmacien et de permanence pharmaceutique. Sur la base des éléments issus de ce travail, les représentants des industriels compléteront la réflexion avec les risques associés à ces nouvelles pratiques et leur mise sous contrôle. Ces travaux seront partagés au cours des réunions du GT4.
- Points d'interprétation des annexes révisées 1 et 21 des BPF
- Enquête sur les écarts d'inspection afin d'identifier ceux qui nécessiteraient un échange avec l'ANSM dans le cadre du GT4

III. Sujets pour information

III.1 Point actualités règlementaires Europe

- Retour sur le dernier GMDP IWG (ANSM)
 - Réflexions en cours sur les inspections à l'étranger, compte tenu des problématiques liées à la crise Covid et des ressources des autorités compétentes
 - Annexe 21 : publication prévue d'ici la fin d'année
 - Annexe 1 : revue finale à partir de janvier par le groupe de travail des inspecteurs
 - Réunion *Interested parties* prévue en mars
 - Tensions en filtres consommables utilisés pour la fabrication des médicaments stériles : les tensions signalées par la France depuis plusieurs mois sont confirmées par les retours des industriels européens. Le sujet est évoqué dans le cadre du réseau SPOC de l'EMA
- Extension péremption certificats de bonnes pratiques
L'ANSM confirme que la durée de validité des certificats de conformité aux bonnes pratiques émis par les autorités compétentes européennes est étendue à fin 2022 compte tenu de la situation sanitaire et des difficultés qu'elle entraîne en matière d'inspection. Cette extension ne s'applique pas en cas de mention spécifique limitant la durée du certificat.
<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compliance/good-manufacturing-practice>
- Dioxyde de titane
L'EMA va fournir un rapport dans 3 ans sur l'utilisation du dioxyde de titane. Les représentants des industriels indiquent qu'ils recherchent des alternatives.

III.2 Point actualités règlementaires France

- BPF : annexe 13
La publication de l'annexe 13 sur le site internet de l'ANSM est prévue de manière concomitante à l'entrée en vigueur du règlement Essais cliniques.
- Point sur les nitrosamines/sartans
 - Mise en évidence en 2018 de la présence de nitrosamines dans des sartans, ayant entraîné 13 rappels de lots sur des sartans
 - Automne 2020 : nouvelle impureté azide tetrazole décelée dans l'irbesartan ayant entraîné 3 rappels de lots. A la suite de cette nouvelle impureté, le CMDh a demandé

à tous les opérateurs concernés de recherche cette impureté ou toute autre impureté azide

- Une nouvelle impureté chloroazide a ainsi été détectée dans le losartan et a fait l'objet de rappels par mesure de précaution

Ces impuretés sont potentiellement mutagènes, les résultats d'une étude en cours sont attendus pour la fin du premier trimestre 2022.

- Déclaration des établissements dans la base de données européenne OMS d'identification des établissements.

A compter du 28 janvier 2022, les opérateurs devront saisir les informations concernant les données administratives de leurs établissements dans ce référentiel tiers de l'EMA, interfacé avec la base EudraGMDP.

En conséquence, les données relatives à la dénomination et l'adresse des établissements seront reprises depuis OMS et non plus renseignées dans EudraGMDP par les autorités compétentes. En l'absence de ces données d'identification, aucun document ne pourra être généré dans EudraGMDP.

Il est donc essentiel pour chaque opérateur d'enregistrer son établissement dans l'application, avec des données conformes à celles figurant au registre du commerce et des sociétés et cela avant le 28 janvier 2022. L'EMA a indiqué que le délai de mise à jour des bases après renseignement par l'opérateur pourra prendre jusqu'à 10 jours.

- Retour sur la consultation publique sur la mise en place d'une doctrine portant sur les modalités d'inspection des fabricants d'excipients

La direction de l'inspection a élaboré un document visant à expliquer les modalités d'inspection des fabricants d'excipients au regard des dispositions de l'article L.5138-3 du code de la santé publique. Ce document a fait l'objet d'une consultation publique du 16/12/2020 au 31/01/2021. Les points principaux soulevés lors de la consultation publique ont été présentés et discutés. L'ANSM finalise la rédaction de la doctrine à la suite des commentaires reçus.

IV. Calendrier des prochaines réunions

Les réunions du GT4 sont fixées ainsi pour 2022 :

- Vendredi 25 mars 2022 à 10h
- Vendredi 17 juin 2022 à 10h
- Vendredi 2 décembre à 10h