

**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 2 décembre 2022

Ordre du jour

| Points | Sujets abordés |
|-------------|---|
| I. | Mise en ligne du compte-rendu de la réunion du 17 juin 2022 |
| II. | Sujets pour discussion |
| II.1 | Sujets distribution en gros II.1.1 Digitalisation des bons de traçabilité II.1.2 Transmission des codes logistiques lors des communications liées aux ruptures |
| II.2 | Sujets fabrication / exploitation II.2.1 Opérations pharmaceutiques à distance II.2.2 Point sur les travaux sur Industrie 4.0 II.2.3 Nitrosamines : feuille de route et délais d'évaluation |
| II.3 | Réflexion sur le devenir de la partie « risques identifiés » des rapports d'inspection |
| II.4 | Programme de travail 2023 |
| III. | Sujets pour information |
| III.1 | Point actualités réglementaires Europe : - Retour sur le dernier groupe de travail des inspecteurs (GMDP IWG) - Remplacement de CorpGxP par IRIS |
| III.2 | Point actualités réglementaires France : - Publication prochaine annexe 13 des BPF - Point sur la traduction des annexes révisées 21 et 1 - Projet de décret concernant les matières premières à usage pharmaceutique - Points divers |
| IV. | Prochaines réunions |

Participants

| Nom des participants | |
|-----------------------------|---------------------------------|
| Frédéric Jouaret | Leem |
| Véronique Davoust | Leem |
| Paul Mirland | Leem |
| Anne Carpentier | Leem |
| Damien Brossard | GEMME |
| Odile Chadefaux | GEMME |
| Marie-Pierre Charnaillat | NèreS |
| Clara Santini-Lopes | NèreS |
| Nicole Ducloux | SICOS |
| Tristan Herzog | CSRP |
| Jean Brévilliers | CSRP |
| Marc Simon | AMLIS |
| | |
| Virginie Waysbaum | ANSM, direction de l'inspection |
| Linda Gallais | ANSM, direction de l'inspection |
| Florence Descamps-Delesalle | ANSM, direction de l'inspection |
| Flore Bertin | ANSM, direction de l'inspection |
| Laurence Fresse | ANSM, direction de l'inspection |

I. Publication du compte-rendu de la réunion du 17 juin 2022

Après une procédure de validation en ligne, le compte-rendu approuvé a été publié sur le site internet de l'agence.

II. Sujets pour discussion

I.1 Sujets distribution en gros

II.1.1 Digitalisation des bons de traçabilité

Comme annoncé à la dernière séance du groupe de travail, la chambre syndicale de la répartition pharmaceutique a transmis à l'ANSM un document synthétisant la problématique et les solutions alternatives qu'ils proposent en vue d'une dématérialisation des informations de traçabilité fournies avec chaque lot.

Le sujet dépassant celui de la réglementation française, l'ANSM le portera au groupe de travail des inspecteurs européens, en vue d'une discussion et d'une position européenne.

II.1.2 Transmission des codes logistiques lors des communications liées

Les représentants des grossistes-répartiteurs rappellent les difficultés opérationnelles qu'ils rencontrent lorsque les communications des laboratoires ou de l'ANSM, notamment en cas de rupture, ne comportent pas les codes logistiques (codes CIP). L'ANSM reviendra vers les grossistes sur ce point.

II.2 Sujets fabrication / exploitation

II.2.1 Opérations pharmaceutiques à distance

Les représentants des industriels ont présenté le travail en cours sur un projet de guide concernant la gestion des opérations pharmaceutiques à distance. Ce guide, basé sur une analyse de risques des opérations, comprend une cartographie des processus pour le contrôle effectif des opérations pharmaceutiques sur site ou à distance. Il fera l'objet d'une relecture par l'ANSM qui adressera ses éventuels commentaires d'ici la prochaine séance du groupe de travail.

II.2.2 Point sur les travaux sur Industrie 4.0

Les représentants des industriels et de l'ANSM ont fait un point sur le démarrage des travaux sur le sujet Industrie 4.0. Un retour positif sur la dynamique de ce groupe de travail a été émis lors de ce GT4. Deux réunions se sont tenues sur le sujet depuis septembre, notamment avec une présentation au groupe des premières réflexions des industriels dans le cadre des dernières Journées de la Qualité Pharmaceutiques.

Les représentants des industriels prévoient la constitution de deux guides de recommandations d'ici la fin de l'année 2023, l'un sur l'automatisation et l'autre sur l'intelligence artificielle.

II.2.3 Nitrosamines : feuille de route et délais d'évaluation

L'ANSM a fait un rappel des différentes étapes de la gestion des impuretés Nitrosamines, qui ont été détectées pour la première fois en juin 2018 dans le Valsartan (NDMA). A la suite de cette détection, il a été décidé par les autorités européennes de vérifier la présence de nitrosamines dans toutes les spécialités pharmaceutiques sur le marché (chimiques et biologiques).

Les principales causes identifiées pour la présence de nitrosamines sont : la présence dans la matière première, l'interaction substance active et adjuvants/formulation, le process de fabrication, la stabilité, l'interaction entre le produit fini et le conditionnement.

Les trois étapes définies pour la gestion de ce dossier sont :

Step I : Procéder à une évaluation des risques afin d'identifier les substances actives et les produits finis présentant un risque de formation ou de contamination (croisée) par les N-nitrosamines et communiquer les résultats au plus tard le 31 mars 2021 pour les médicaments chimiques et le 1er juillet 2021 pour les médicaments biologiques.

Step II (26 septembre 2022) : Effectuer des tests de confirmation supplémentaires sur les produits identifiés comme présentant un risque de formation de N-nitrosamines ou de contamination (croisée) et signaler la présence confirmée de nitrosamines dès que possible.

Step III (1er octobre 2023) : Dépôt de variation pour limiter ou supprimer la présence de nitrosamine.

Les principales informations concernant ce sujet sont accessibles sur le site du CMDh, Q&A du 21 décembre 2022 (mise à jour régulière) :

https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/nitrosamines-emea-h-a53-1490-questions-answers-marketing-authorisation-holders/applicants-chmp-opinion-article-53-regulation-ec-no-726/2004-referral-nitrosamine-impurities-human-medicinal-products_en.pdf

II.3. Réflexion sur le devenir de la partie « risques identifiés » des rapports d'inspection

Dans le cadre de réflexions en cours sur les simplifications des processus, l'ANSM a souhaité échanger avec les opérateurs sur le devenir de la partie « risques identifiés » des rapports d'inspection et plus particulièrement sur l'intérêt qu'ils voyaient dans cette partie.

Les différents retours montrent que si cette partie peut avoir un intérêt, elle mériterait d'être clarifiée si elle était maintenue. A ce jour, l'exploitation de cette partie « risques identifiés » n'est pas systématique.

II.4. Programme de travail 2023

Les représentants des industriels sont invités à faire parvenir à l'ANSM d'ici le 15 janvier les sujets d'intérêt pour le programme de travail 2023.

La poursuite des travaux sur le thème Industrie 4.0 a d'ores et déjà été actée.

III. Sujets pour information

III.1 Point actualités règlementaires Europe

- Retour sur le dernier groupe de travail des inspecteurs (GMDP IWG)
 - Une consultation publique est en cours depuis le 16 novembre 2022 pour 2 mois sur le *Concept paper* pour une révision de l'annexe 11.
 - Des modifications des annexes 4 et 5 des BPF (partie vétérinaire) sont initiées.
 - La période couverte par le questionnaire concernant les sites de production dans le cadre d'importations de médicaments impliqués dans des essais cliniques au titre de la nouvelle réglementation va être étendu d'une année (jusqu'à fin octobre 2023). Un message sera adressé aux opérateurs pour les en informer.
 - Un programme pilote concernant la prise en compte de rapports de pays tiers appartenant au PIC/S va être initié en 2023 (reliance). L'ANSM s'inscrira dans ce programme.
 - Concernant l'annexe 1, la priorité est donnée dans les prochains mois à la formation des inspecteurs (EMA, OMS, PIC/S)
 - La prochaine réunion avec les « Interested parties » est prévue en mars 2023

➤ Remplacement de CorpGxP par IRIS

L'ensemble des inspections sont intégrées par l'EMA depuis mi-novembre à la base de données IRIS.

Les représentants des industriels partagent les difficultés qu'ils rencontrent pour l'enregistrement des i-SPOC dans IRIS (toutes les entités légales n'étant pas enregistrées).

III.2 Point actualités règlementaires France

➤ L'annexe 13 des BPF sera publiée très prochainement.

➤ Point sur la traduction des annexes révisées 21 et 1

Annexe 21 : la consultation publique a débuté le 2 décembre 2022. Elle est disponible à l'adresse : <https://ansm.sante.fr/evenements/consultation-publique-projet-de-transposition-de-lannexe-21-des-bonnes-pratiques-de-fabrication-europeennes>

Annexe 1 : l'ANSM a initié le travail de traduction

➤ Projet de décret concernant les matières premières à usage pharmaceutique

A la suite du règlement 2019/6 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018 relatif aux médicaments vétérinaires, l'ordonnance 2022-414 du 23/03/2022 a modifié les articles législatifs du code de la santé publique impactés. Un projet de décret est actuellement en cours pour la partie réglementaire ; il comportera notamment des dispositions relatives aux établissements impliqués dans les substances actives à usage vétérinaire.

➤ Points divers : En vue de la prochaine campagne d'états annuels des établissements pharmaceutiques, qui doivent être transmis à l'ANSM au plus tard le 31 mars 2023 conformément aux dispositions de l'article R. 5124-15 du code de la santé publique, l'ANSM rappelle l'importance de la qualité des données fournies via ces états annuels (transmission de toutes les informations requises, respect des formats...).

IV. Calendrier des prochaines réunions

Les prochaines réunions du groupe de travail pratiques industrielles se tiendront les :

- 24/03/2023 à 10h
- 23/06/2023 à 10h
- 08/12/2023 à 10h