

**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 23 juin 2023

Ordre du jour

Points	Sujets abordés
I.	Mise en ligne du compte-rendu de la séance du 21 avril 2023
II.	Sujets pour discussion
II.1	Travail à distance – point de situation
II.2	Organisation qualité du LEEM
II.3	Organisation des Journées de la Qualité Pharmaceutique 2024
II.4	Durée de vie résiduelle des médicaments livrés aux grossistes répartiteurs
II.5	Résultats de l'enquête annuelle EFPIA sur les inspections
III.	Sujets pour information
III.1	Point actualités réglementaires Europe : - Retour sur le dernier groupe de travail des inspecteurs (GMDP IWG)
III.2	Point actualités réglementaires France : - Annexe 1 - Annexe 21 - Point sur le dossier Nitrosamines - Etats annuels : modifications concernant les préparations
IV.	Prochaines réunions

Participants

Nom des participants	
Céline Kauv	Leem
Véronique Davoust	Leem
Paul Mirland	Leem
Emmanuelle Boffa	Leem
Damien Brossard	GEMME
Odile Chadeaux	GEMME
Marie-Pierre Charneillat	NèreS
Céline Crusson-Rubio	SICOS
Tristan Herzog	CSRP
Virginie Waysbaum	ANSM, direction de l'inspection
Mélanie Cachet	ANSM, direction de l'inspection
Linda Gallais	ANSM, direction de l'inspection
Flore Bertin	ANSM, direction de l'inspection

I. Publication du compte-rendu de la réunion du 2 décembre 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

II.1 Travail à distance – point de situation

Les commentaires de l'ANSM sur le document ont été transmis au groupe de travail qui pilote ce sujet pour les représentants des industriels. Le guide sera finalisé d'ici la fin de l'année 2023.

II.2 Organisation qualité du Leem

Suite à de récents départs, le Leem a présenté sa nouvelle organisation qualité. Les comités qualité et ruptures qui étaient en interaction avec l'ANSM dans le cadre des groupes de travail issus du comité d'interface médicaments sont remplacés par deux nouveaux comités : le comité pharmaceutique et approvisionnement et le comité conformité industrielle. Deux groupes de travail seront également en interaction avec l'ANSM, le GT Journées de la Qualité Pharmaceutique 2024 et le GT Industrie 4.0.

II.3 Organisation des Journées de la Qualité Pharmaceutique 2024

Les Journées de la Qualité Pharmaceutique 2024 se tiendront les 21 et 22 mars à Rennes, avec des ateliers la première journée et une séance plénière la seconde. Le Leem travaille à l'organisation de ces journées en lien avec l'IFIS et sollicitera l'ANSM pour une ou plusieurs interventions sur la 2^e journée.

II.4 Durée de vie résiduelle des médicaments livrés aux grossistes répartiteurs

Les représentants des grossistes répartiteurs signalent une augmentation des réceptions de médicaments dont la date de péremption est proche de six mois, avec des règles commerciales de reprise variables en fonction des laboratoires. L'ANSM rappelle que le référentiel opposable porte sur la date de péremption et que les règles commerciales entre industriels et distributeurs ne relèvent pas de son autorité. Elle appelle néanmoins les parties à trouver des solutions de façon à éviter les risques de ruptures qui pourraient être consécutifs à des désaccords entre les établissements.

II.5 Résultats de l'enquête annuelle EFPIA sur les inspections

Les représentants des industriels présentent les résultats de l'enquête EFPIA sur les inspections qui porte sur l'année 2022. Elle montre notamment un retour du nombre d'inspections de sites de production au même niveau qu'avant la pandémie. Le nombre d'inspections des *Affiliates* (titulaires d'AMM, exploitants pour la France) est quant à lui en très nette augmentation. Elle a également permis de comparer les différents modes d'inspection (sur site ou à distance), notamment en termes de charge et de ressenti pour les opérateurs, avec des inspections à distance plus courtes mais nécessitant plus de préparation notamment.

III. Sujets pour information

III.1 Point actualités règlementaires Europe

- Retour sur le dernier groupe de travail des inspecteurs (GMDP IWG)

L'ANSM a fait un retour de la dernière réunion du groupe de travail des inspecteurs de l'EMA qui s'est tenu en juin 2023 :

- Durée de validité des certificats de conformité (BPF, BPDG) : l'EMA envisage le renouvellement jusqu'à fin 2024 des certificats de conformité aux bonnes pratiques pour les sites les moins sensibles. Pour les sites plus critiques (stériles par exemple), le renouvellement ne serait pas automatique et serait conditionné à la réalisation d'une inspection au cours de l'année 2024.
- Annexe 11 : beaucoup de commentaires ont été reçus suite à la consultation publique sur le concept paper sur la révision de l'annexe 11. Leur évaluation devrait être finalisée d'ici la fin du mois d'août 2023.
- Révision de la législation pharmaceutique : la consultation publique est en cours et s'arrêtera 8 semaines après la dernière traduction du texte https://ec.europa.eu/info/law/better-regulation/have-your-say/initiatives/12963-Revision-de-la-legislation-generale-de-lUnion-relative-aux-produits-pharmaceutiques_fr
- Accord de reconnaissance mutuelle avec les Etats-Unis (médicaments vétérinaires) : les rapports d'inspections vétérinaires sont reconnus par les Etats-Unis à compter de la date de reconnaissance du pays concerné. A l'inverse, tous les rapports vétérinaires émis par les autorités américaines sont reconnus par l'Union européenne, quelle que soit leur date d'émission.

III.2 Point actualités règlementaires France

- Point sur la traduction de l'annexe 1 des BPF

La consultation publique sur la traduction de l'annexe 1 est ouverte jusqu'au 3 septembre 2023. L'ANSM rappelle qu'elle porte exclusivement sur la traduction du document et non sur le fond. Les représentants des industriels attirent l'attention sur la place limitée pour apporter les commentaires sur chaque point et interrogent l'ANSM sur le délai de mise en œuvre du document après traduction au regard du délai d'un an qui figurait sur le texte européen.

Post réunion, l'ANSM rappelle que l'annexe 1 entre en vigueur au niveau européen et international le 25 août 2023, pour la majorité du texte. Les opérateurs français peuvent s'en prévaloir à partir de cette date. Celle-ci ne deviendra opposable aux opérateurs français qu'à compter de sa publication qui devrait intervenir d'ici début 2024. Aucun délai supplémentaire ne sera accordé pour son entrée en vigueur, sauf pour les cas où le texte européen n'est pas encore applicable (point 8.123 reporté au 25 août 2024). Les inspecteurs seront donc amenés à identifier les manquements aux points de cette annexe notamment au regard de la gestion des risques associés. L'ANSM rappelle néanmoins que le rapport d'inspection final prend en considération le manquement, le plan d'actions correctives mis en place ainsi que la criticité du risque identifié.

- Point sur la traduction de l'annexe 21 des BPF

La décision relative à l'annexe 21 des BPF sera publiée très prochainement.

➤ Point sur le dossier nitrosamines

En septembre 2019, l'Agence européenne des médicaments (EMA) et les autorités européennes compétentes en matière de médicaments ont demandé à tous les titulaires d'une autorisation de mise sur le marché de médicament chimique de procéder, à titre de précaution, à une évaluation des risques liés à la présence de nitrosamines. En août 2020, l'EMA a étendu cette demande aux médicaments biologiques.

Tous les médicaments à usage humain autorisés contenant des substances actives chimiques ou des substances actives biologiques doivent donc faire l'objet d'une évaluation des risques, quelle que soit la procédure d'autorisation.

Cette évaluation des risques devra être effectuée en 3 étapes :

Etape 1 (step 1) : Évaluation des risques

Etape 2 (step 2) : Tests de confirmation

Etape 3 (step 3): Modifications de l'Autorisation de Mise sur le Marché

L'ANSM rappelle que l'ensemble des informations sont disponibles dans les questions/réponses du CMDh :

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

A ce jour, 96% de réponses ont été reçues au step 1, mais seulement 10% de réponses ont été reçues pour le step 2, ce qui reste très faible.

Suite aux questions posées en séance, il est précisé que :

- les laboratoires ne doivent pas communiquer la mise à jour de leur step 1, qu'il soit négatif ou positif

- s'il était positif, ils doivent déposer un step 2 dès que possible sur le portail dédié :

<https://ansm.sante.fr/actualites/procedure-pour-la-transmission-a-lansm-des-resultats-de-levaluation-du-risque-de-presence-dimpuretes-nitrosamines-dans-les-medicaments-chimiques-et-les-medicaments-biologiques>

En cas de réponses incomplètes, il est possible, soit d'informer directement l'ANSM via la boîte mail nitrosamines@ansm.sante.fr, soit de renseigner un step 2 préliminaire via le portail, qui pourra être complété ultérieurement.

Si le step 1 était initialement négatif, mais que des données nouvelles ont montré qu'il était finalement positif (nitrosamines dues à la formulation, au conditionnement, qui apparaissent au cours du temps...), ils doivent déposer un step 2 comme expliqué précédemment, même si le step 1 était négatif.

➤ Etats annuels : modifications concernant les préparations

Deux items à cocher dans la partie formulaire des états annuels concernant les préparations hospitalières et les préparations magistrales ont été ajoutés afin que ces données puissent être exportées et exploitées plus facilement que les données présentes dans la fiche Fabricant.

IV. Calendrier des prochaines réunions

Les prochaines réunions du groupe de travail pratiques industrielles se tiendront

- le 8 septembre 2023 à 16h
- le 8 décembre 2023 à 10h