

**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 6 décembre 2024

Ordre du jour

Points	Sujets abordés
I.	Mise en ligne du compte-rendu de la réunion du 28 juin 2024
II.	Sujets pour discussion
II.1	Bilan 2024 et programme 2025
II.2	Actions en faveur de l'environnement (voir présentation en annexe) <ul style="list-style-type: none"> i. Retour sur les réunions ad-hoc ii. Attente des industriels sur l'évaluation du risque environnemental (ERA) iii. Approche 3R iv. Règlement européen sur les emballages et les déchets d'emballages
II.3	Point sur les prochaines révisions des bonnes pratiques de fabrication (BPF)
II.4	Journée IFIS / ANSM du 13 décembre 2024
III.	Sujets pour information
III.1	Point actualités réglementaires Europe : <ul style="list-style-type: none"> - Retour sur le dernier groupe de travail des inspecteurs (GMDP IWG)
III.2	Résultats de l'enquête Viavoice sur la gestion des établissements et l'inspection
III.3	Nouvelle enquête annuelle Leem-EFPIA sur les écarts d'inspection
III.4	Points divers
IV.	Calendrier des prochaines réunions

Participants

Nom des participants	
Céline Kauv	Leem
Véronique Davoust	Leem
Paul Mirland	Leem
Philippe Juvin	Leem
Emmanuelle Boffa	Leem
Damien Brossard	GEMME
Odile Chadefaux	GEMME
Véronique Vernet	NèreS
Odile Bossis	NèreS
Tristan Herzog	CSRP
Virginie Waysbaum	ANSM, Direction de l'inspection
Aurélie Demarcq	ANSM, Direction de l'inspection
Flore Bertin	ANSM, Direction de l'inspection
Valérie Salomon	ANSM, Direction des métiers scientifiques
Muriel Pasco	ANSM, Direction des métiers scientifiques

I. Publication du compte-rendu de la réunion du 28 juin 2024

Le compte-rendu approuvé de la dernière séance du GT4 a été publié le 1^{er} août 2024 sur le site internet de l'agence ([Évènement - Comité d'interface avec les représentants des industries du médicament - Pratiques industrielles - ANSM](#)).

II. Sujets pour discussion

II.1 Bilan 2024 et programme 2025

Le GT pratiques industrielles issu du Comité d'interface avec les représentants des industries du médicament s'est réuni à 11 reprises en 2024 :

- 3 réunions plénières
- 11 réunions thématiques aux cours desquelles les sujets suivants ont été abordés :
 - o la finalisation du guide sur la réalisation d'opérations pharmaceutiques à distance
 - o la poursuite des travaux sur le thème Industrie 4.0 avec les « guide pratique de validation des systèmes utilisant de l'IA » et « guide pratique de validation des systèmes automatisés / informatisés » en cours de finalisation
 - o la mise en œuvre de la nouvelle annexe 1 des bonnes pratiques de fabrication (médicaments stériles)
 - o les actions en faveur de l'environnement : stabilité des médicaments, sobriété hydrique et approche 3R
 - o les principaux problèmes rencontrés dans les certificats de conformité à la Pharmacopée européenne (CEP)

Le programme de l'année 2025 a été abordé. Il portera sur les thèmes suivants :

- Travaux sur le thème Industrie 4.0
- Echanges sur la mise en œuvre de l'annexe 1 des BPF
- Actions en faveur de l'environnement

II.2 Actions en faveur de l'environnement

Ces points sont détaillés dans la présentation annexée au présent compte-rendu.

i. Retour sur les réunions ad-hoc

Des réunions ad-hoc, en marge du GT4, se sont tenues sur les sujets suivants :

- Réutilisation de l'eau
Des travaux vont être initiés par la SFSTP sur la réutilisation de l'eau ; ils feront l'objet de points d'étapes dans le cadre des réunions ad-hoc du GT4.
L'ANSM a rappelé la nécessité de prendre en compte dans ces travaux :
 - o le risque de contamination de l'eau qui sera réutilisée et le risque associé, en fonction des procédés/produits pour laquelle elle a été utilisée
 - o la capacité à démontrer que le traitement est capable d'éliminer les contaminants amenés par le process et de justifier de la qualité de l'eau obtenue par ce traitement
 - o le devenir de l'eau réutilisée, la qualité de l'eau attendue dépendant de son utilisation
- Déchets du secteur – stabilité : projet "Longue Vie aux Médicaments":
 - o Présentation par Valérie Salomon. Objectif : inciter à étendre les durées de conservation des médicaments pour réduire les destructions liées aux péremptions et également lutter contre les pénuries.
 - o Travail dans le cadre de la planification écologique du système de santé. Le GT4 étant le lieu d'échanges et de travail avec les représentants des industriels
 - o Travail avec Cyclamed sur la collecte de données.
 - o Appui scientifique :

- via le GIO sur la conduite des études de stabilité.
 - Proposition d'une visioconférence ou d'un webinaire scientifique plus ouvert en 2025 pour sensibiliser les acteurs concernés, à l'instar de ce qui a été fait sur CEP2.0. Sur le format, l'avis des membres du GT4 est sollicité.
 - Valorisation institutionnelle des industriels engagés dans des augmentations de durée de conservation via un appel à candidature.
 - Discussion sur l'impact pour les industriels et la nécessité de mesures tangibles des destructions liés à la péremption (exemple sortie du circuit de distribution car trop proche de la péremption avec destruction par la suite).
 - Échanges avec les associations en comité d'interface sur la compréhension des durées de conservation suite à un article presse grand public. Il y a été notamment précisé que c'est l'industriel qui propose une durée sur la base d'études de stabilité, les données sont évaluées par l'ANSM ou ses homologues européens et une durée est autorisée sur cette base ; la seule mesure d'une quantité résiduelle de matière première après X années n'est pas suffisante pour attester de la qualité, de l'efficacité et de la sécurité du médicament.
 - Question sur l'impact financier (redevances) - réponse : pas de réduction de redevances prévue pour l'instant.
 - Discussion sur la « Sunset » Clause et son impact sur les durées de péremption > 3 ans - confirmation de la suppression de la clause de caducité prévue dans le paquet pharmaceutique (à ce stade des discussions).
 - Débat sur la possibilité d'une durée de péremption par défaut à 5 ans - rejeté car nécessitant des études de stabilité. Par ailleurs, la réglementation est européenne et guideline internationale, l'incitation se fait à droit constant.
 - Proposition d'une réunion de travail début 2025 pour travailler à un cahier des charges pour l'engagement des industriels et l'impact de la mesure pour l'industriel (en équivalent carbone, volume de déchets etc.).
- Déchets du secteur : médicaments non utilisés / dispositifs médicaux
- Médicament : leur remise dans le circuit de distribution est strictement interdite. Information sur l'expérimentation sur le recyclage des dispositifs médicaux. Il est possible d'utiliser le dispositif « France Expérimentation » pour les dérogations pour un opérateur public ou privé. Ceci afin de permettre des projets économiques innovants. Par exemple, c'est « France expérimentation » qui a permis de lancer la démarche de novo sur les stylos injecteurs.
 - Projet LEEM à titre exploratoire sur le réemploi des inhalateurs sur la partie plastique (qui n'est pas en contact avec le médicament).
- Déchets du secteur – e-notice
- Fin de la période de candidature pour « e-notice ». Le COPIL ad hoc est le lieu d'échanges et d'information sur le sujet.

ii. Attente des industriels sur l'évaluation du risque environnemental (ERA)

La Direction des métiers scientifiques a présenté les exigences réglementaires liées à l'ERA. La présentation est annexée au présent compte-rendu.

iii. Approche 3R

- L'ANSM est engagée en faveur d'une approche responsable de l'expérimentation animale 3R (replace, reduce, refine), mettant en avant notamment l'usage des organoïdes dans le développement de médicaments (le foie a été étudié avec la parution d'un article scientifique et désormais travail sur le cœur).
- Suppression de l'animalerie du laboratoire de contrôle de l'agence en perspective.
- Évolutions des monographies de pharmacopée (ex: Limulus test). Il est rappelé l'importance pour les opérateurs français de répondre aux enquêtes de la pharmacopée européenne sur les monographies Pharmeuropa (<https://www.edqm.eu/fr/comment-on-drafts-pharmeuropa->).

iv. Règlement européen sur les emballages et les déchets d'emballages

La Direction des métiers scientifiques a enfin présenté quelques éléments de perspective, en lien notamment avec le règlement sur les emballages et déchets d'emballages (*PPWR Packaging and Packaging Waste Regulation*) adopté par le Parlement européen en novembre 2024.

II.3. Point sur les prochaines révisions des bonnes pratiques de fabrication (BPF)

La Direction de l'inspection a fait un point sur les textes en cours de révision au niveau européen :

- Révision du chapitre 1 BPF partie I (cible Q1 2026) :
Introduction de notions de gestion des risques concernant la lutte contre les ruptures, et d'éléments issus d'ICHQ9. Révision de la revue qualité produit
Consultation publique prévue en 2025
- Révision du chapitre 4 BPF partie I (cible Q1 2026) :
Travail de révision en cours, en lien avec les révisions de l'annexe 11 (notions d'intégrité de données).
Consultation publique prévue en 2025
- Révision de l'annexe 3 « Fabrication des radiopharmaceutiques » (cible Q4 2026) :
Réflexion en cours, aucun groupe de travail n'a été constitué à ce stade.
- Révision de l'annexe 6 « Fabrication des gaz médicaux » (cible Q4 2026) :
L'objectif est de revoir la gestion des gaz et de bénéficier du retour d'expérience acquis durant la période COVID 19.
Aucun groupe de travail n'a été constitué à ce stade.
- Révision de l'annexe 11 « Systèmes informatisés » (cible Q1 2026) :
Le groupe de travail a été constitué. Des discussions sont en cours sur la possibilité de créer une annexe 22 spécifique sur l'Intelligence Artificielle.
Consultation publique en 2025
- Révision de l'annexe 15 « Qualification et validation » (cible Q4 2026) :
Le groupe de travail a été constitué. L'objectif de cette révision est la prise en compte des notions de gestion de risque telles que définies dans l'ICH Q9(R1) et l'applicabilité de l'annexe aux substances actives (retour d'expérience nitrosamines)
- Démarrage de la révision de la partie IV des BPF (MTI) afin de prendre en considération les évolutions de l'annexe 1.

II.4. Journée IFIS / ANSM du 13 décembre 2024

La réunion a permis de faire un dernier point de calage sur l'organisation de la journée IFIS « Rencontre 2024 avec l'ANSM » organisée le 13 décembre 2024, au cours de laquelle le bilan 2024 et les perspectives 2025 de la Direction de l'inspection seront présentés, ainsi que les guides issus des travaux du groupe de travail Industrie 4.0.

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 novembre 2024. Les points suivants y ont notamment été abordés :
 - la création d'un groupe de travail, dénommé GDPWG, dédié aux bonnes pratiques de distribution en gros ;
 - les travaux du groupe conjoint PIC/S-EMA-OMS auquel l'ANSM participe sur l'implémentation de l'annexe 1 des BPF ;

- le démarrage des travaux sur l'inclusion de l'ICH Q12 dans la gestion des variations d'AMM ;
- le démarrage de la rédaction d'un « Questions / Réponses (Q/R)» relatif à l'impression 3D et de son utilisation dans la fabrication de médicaments ;
- les discussions en cours sur le Q/R relatif à la fabrication décentralisée. L'objectif est de clarifier les exigences légales au cas où une demande de fabrication décentralisée serait soumise avant la mise en œuvre de la nouvelle législation pharmaceutique. Le document est axé sur les médicaments à fabriquer à proximité du patient (dit « Point of Care ») ;
- la validation d'un Q/R relatif à la « *QP declaration* » qui devrait être publié au premier trimestre 2025.

III.2 Résultats de l'enquête Viavoice sur la gestion des établissements et l'inspection

Une enquête de satisfaction visant à évaluer le service rendu à l'égard des usagers a été menée par l'agence Viavoice pour le compte de l'ANSM en 2024.

La Direction de l'inspection a présenté les résultats de l'enquête pour les processus « Gérer les établissements » et « Inspecter », avec un focus sur les établissements pharmaceutiques et sur les établissements ayant une activité liée aux matières premières à usage pharmaceutique.

➤ Processus « Gérer les établissements »

Le taux de retour pour ce processus (tous types d'établissements confondus) est de 16% (238 répondants), avec une majorité de répondants dans le domaine pharmaceutique (produits finis ou matières premières).

Globalement, les résultats relatifs à la gestion des établissements (accusé réception, compréhension des décisions prises, expertise techniques et réglementaire, simplicité des dépôts de dossiers, respect des délais...) sont très positifs avec un taux de personnes satisfaites ou très satisfaites souvent supérieur à 80%. L'item qui recueille le moins d'avis favorables (72 % de très satisfaits ou plutôt satisfaits) est la facilité à joindre l'ANSM en cas de demande d'information sur la constitution d'un dossier.

➤ Processus « Inspecter »

Le taux de retour pour ce processus (tous types d'établissements confondus) est de 16% (271 répondants), avec une majorité de répondants dans le domaine pharmaceutique (produits finis ou matières premières).

Les résultats sont également globalement très positifs avec une satisfaction allant de 85% à 96% pour la préparation et le déroulement de l'inspection et de 77 à 92% sur les suites d'inspection. Les seuls points ayant un taux de personnes satisfaites ou très satisfaites inférieur à 80% sont le délai de réponse accordé au rapport préliminaire (78%) et la publication des suites administratives (77%).

Parmi les pistes d'amélioration soulevées par quelques opérateurs, on peut notamment noter l'amélioration du délai de délivrance du certificat de bonnes pratiques à l'issue de l'inspection ou le nombre d'écarts qui pourrait être réduit.

III.3 Nouvelle enquête annuelle Leem-EFPIA sur les écarts d'inspection

Le Leem informe l'ANSM du lancement d'une nouvelle enquête Leem-EFPIA sur les écarts des inspections 2024 qui va être lancée en début d'année 2025.

III.4 Points divers

➤ Validité des certificats BPF des sites de production

Les représentants des industriels alertent sur l'impact de l'arrêt de la prolongation automatique au niveau européen de tous les certificats BPF à fin 2024 (mesure post Covid).

L'ANSM confirme qu'il n'est pas prévu au niveau européen de prolongation automatique des certificats au-delà du 31 décembre 2024.

Afin de limiter l'impact de cette mesure sur les opérateurs français, le programme d'inspection 2025 tient compte des quelques cas d'établissements dont le certificat de conformité aux BPF va arriver à échéance et qui ne pourront être prolongés compte tenu de la date d'inspection.

Par ailleurs, l'ensemble des certificats qui vont arriver à échéance au cours de l'année 2025 (à l'exception de ceux qui avaient une durée restreinte) vont voir leur durée de validité étendue à 5 ans.

➤ Refus de certains exploitants d'approvisionner les grossistes-répartiteurs

La CSRP alerte à nouveau sur les pratiques de certains opérateurs qui, en réalisant exclusivement de la vente directe, ne permettent pas aux grossistes de respecter pleinement leurs obligations de service public.

L'ANSM rappelle, comme elle l'a fait lors de la séance du GT 5 pénuries du 17 janvier 2024, qu'en vertu des dispositions des articles L.5121-29 et R. 5124-48-1 du code de la santé publique, les titulaires d'autorisation de mise sur le marché et les entreprises pharmaceutiques exploitant des médicaments assurent un approvisionnement approprié et continu du marché national de manière à couvrir les besoins des patients en France. A cette fin, ils approvisionnent de manière appropriée et continue tous les établissements autorisés au titre d'une activité de grossiste-répartiteur afin de leur permettre de remplir les obligations de service public mentionnées au premier alinéa de l'article L. 5124-17-2 du même code. Ainsi un approvisionnement direct et exclusif des pharmacies d'officine par les exploitants est de nature à contrevenir à ces dispositions.

Ceci ne concerne pas les commandes de dépannage en urgence en cas de pénuries.

Les représentants des industriels indiquent avoir sensibilisé leurs adhérents sur ce sujet et que des mesures sont en cours d'implémentation chez certains d'entre eux.

L'ANSM appelle les grossistes à lui faire remonter les problématiques majeures qui seraient rencontrées afin qu'elles puissent être prises en compte en inspection.

IV. Calendrier des prochaines réunions

Le calendrier 2025 a été discuté. Les prochaines séances du GT4 se tiendront les :

- 28 mars 2025 en visioconférence
- 4 juillet 2025 dans les locaux de l'ANSM
- 5 décembre 2025 en visioconférence