Compte-rendu

Direction : Direction de l'inspection
Pôle : DI/IPPLF/INSBIO1/INSMP

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 28 mars 2025

Ordre du jour

N°	Points prévus à l'ordre du jour	Pour avis, audition, information, adoption ou discussion
I.	Mise en ligne du compte-rendu de la séance du 6 décembre 2024	Pour information
II.	Guides Leem : point d'avancement	Pour discussion
III.	Actions en faveur de l'environnement - Enregistrement des AMM et ERA	Pour discussion
IV.	Point sur les réunions ad-hoc du GT4	Pour discussion
V.	Point actualités règlementaires Europe : Retour sur le dernier groupe de travail des inspecteurs (GMDP IWG)	Pour information
VI.	Présentation des résultats de l'enquête inspection Leem / EFPIA 2024	Pour information
VII.	Arrêt accréditation COFRAC de la Direction de l'Inspection	Pour information

VIII	Points divers	
IX.	Calendrier des prochaines réunions	Pour information

Participants

Nom des participants	Statut *(modérateur, membre, évaluateur, …)*	Présent sur site	Présent visio	Absent/excusé
Céline Kauv	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	☐	☐	☒
Lyna Hantaz	DMS	☐	☒	☐
Virginie Waysbaum	ANSM, direction de l'inspection	☐	☐	☒
Aurélie Demarcq	ANSM, direction de l'inspection	☐	☒	☐
Florence Descamps-Delesalle	ANSM, direction de l'inspection	☐	☒	☐
Flore Bertin	ANSM, direction de l'inspection	☐	☐	☒
Gaëlle Louin	ANSM, direction des métiers scientifiques	☐	☒	☐

I. Mise en ligne du compte-rendu de la séance du 6 décembre 2024

Le compte-rendu approuvé de la dernière séance du GT4 a été publié le 24 janvier 2025 sur le site internet de l'agence (Évènement - Comité d'interface avec les représentants des industries du médicament - Pratiques industrielles - ANSM)

II. Guides Leem : point d'avancement

Les représentants des industriels ont apporté des précisions sur l'état d'avancement des travaux sur les guides suivants :

- Le guide sur le thème de l'Industrie 4.0 a été publié, il est prévu de le faire évoluer pour ajouter des notions sur l'IA générative. De plus, un groupe de travail est prévu pour intégrer l'utilisation de l'IA dans certaines activités des exploitants.
- Une FAQ sur l'interprétation de l'annexe 21 a été finalisée : il a été convenu avec les représentants des industriels de transmettre le document à l'ANSM pour avis.
- Le guide sur le travail à distance a été finalisé : il a été convenu avec les représentants des industriels de partager le document avec l'ANSM pour relecture et discussion si nécessaire lors du prochain GT4 de juillet.

III. Actions en faveur de l'environnement

La présentation de la Direction des Métiers Scientifiques (DMS) est annexée au présent compte-rendu.

- La DMS a apporté des précisions concernant les exigences réglementaires liées à l'évaluation du risque environnemental (ERA) réalisée dans le cadre d'une autorisation de mise sur le marché :
  - présentation des points saillants de la révision de la Guideline de l'EMA sur l'ERA en application depuis le 01/09/2024, en particulier sur les points réglementaires et pratico-pratiques de cette nouvelle guideline.
  - présentation des points de la réforme du paquet pharmaceutique de la Commission européenne en lien avec l'ERA : plusieurs sujets sont en cours de discussion entre les différents Etats Membres et la Commission européenne, tels que l'application de cette évaluation de risque sur la production des médicaments, évaluation pouvant être un motif de refus d'AMM si considérée non satisfaisante, évaluation du risque rendue obligatoire pour tous les médicaments même ceux ayant obtenus une AMM avant la mise en application de la guideline ERA (2006), élaboration d'écomonographies pour les substances actives génériquées, etc).

    La guideline n'est pas applicable aux OGM, excipients, substances naturelles, médicaments à base de plantes.
- Les industriels ont interrogé la DMS sur la possibilité que l'ANSM mette à disposition dans une base les données connues par l'ANSM sur les ERA déjà évalués ou de permettre aux futurs titulaires d'AMM de pouvoir interroger l'ANSM en amont du dépôt de la demande d'AMM sur les données d'ERA manquantes pour la Substance Active : dans la mesure où les données fournies à l'ANSM dans le cadre d'une demande d'AMM sont confidentielles, l'ANSM ne peut pas mettre à disposition des autres industriels ces données.
  La DMS propose aux industriels d'élaborer entre eux des écomonographies comme cela a été fait par les industriels du phytosanitaire.

IV. Point sur les réunions ad-hoc du GT4

Deux réunions ad-hoc se sont tenues le 13/09/2024 et le 06/03/2025 avec les inspecteurs de l'ANSM en présence des représentants de l'A3P pour permettre de clarifier certains points d'interprétation dans le cadre de l'implémentation de la nouvelle Annexe 1 des BPF.
Les représentants des industriels ont exprimé leur satisfaction quant au format et au contenu de ces réunions. Afin de maintenir une liberté de parole dans ces réunions et de maintenir au niveau européen voire international les réponses aux différentes questions que soulèvent l'annexe 1, il a été précisé que ces réunions ne feraient pas l'objet d'un compte rendu détaillé. L'ANSM a également rappelé que chaque cas était particulier et devait prendre en considération le contexte et les particularités de l'établissement. Il a toutefois été précisé que des travaux sur l'élaboration de Q&A étaient en cours au niveau du groupe de travail des inspecteurs de l'EMA et du PIC/S, qui pourront être enrichis par ces échanges.

V. Point actualités règlementaires Europe

- L'ANSM a fait un retour sur le dernier groupe de travail des inspecteurs de l'EMA (GMDP IWG) qui s'est tenu du 11 au 13 mars 2025 :

    - Révision du chapitre 1 : texte adopté pour inclure des éléments supplémentaires identifiés de l'ICH Q9 (R1) et introduire des notions de gestion des risques de ruptures ; la consultation publique devrait être publiée en avril pour une période de 3 mois
    - Des travaux sont en cours sur la révision de la Ligne Directrice 19 relative aux « Echantillons de référence et échantillons modèles », pour permettre l'utilisation de photos lors d'activités de reconditionnement après importation
    - Le groupe a travaillé sur la mise à jour des Q&A en lien avec la gestion de la déclaration de la personne qualifiée sur les conditions de fabrication des substances actives conformément aux BPF, notamment sur les modalités d'audits et modalités de gestion de la sous-traitance des audits : une publication sur le site internet de l'EMA est prévue
    - Une communication de l'EMA a été transmise à l'EFPIA en décembre 2024 concernant la fin de l'extension automatique de validité des certificats BPF et rappelant l'ensemble des points de l'annexe 16 qui doivent être pris en compte par la personne qualifiée pour la certification d'un lot, le certificat BPF n'étant qu'un élément à prendre en considération
    - Révision de l'annexe 11 « Systèmes informatisés », annexe 22 (IA) et chapitre 4 : la consultation publique sur les textes adoptés par le groupe devrait être lancée fin mars pour une durée de 3 mois
    - Révision de l'annexe 15 « Qualification et validation » (cible Q4 2026) : le texte est en cours de révision pour prise en compte des notions de gestion de risque définies dans ICHQ 9 (R1) et rendre l'annexe applicable aux substances actives
    - Mise en ligne d'un Q&A sur le site de l'EMA pour l'aide à la détection d'offre de ventes suspectes de médicaments par les grossistes et les courtiers.

VI. Présentation des résultats de l'enquête inspection Leem / EFPIA 2024

Les représentants des industriels ont présenté les résultats de la dernière enquête de l'EFPIA sur les inspections réalisée en 2024, complétée par une partie spécifique aux inspections réalisées sur le territoire national par l'ANSM et comparée avec celles conduites par d'autres autorités compétentes étrangères : 34 établissements répondants représentants 21% des fabricants adhérents au LEEM, 32

% des répondants ont rapporté une inspection conduite par l'ANSM. Cette étude reprend les thématiques revues lors de la précédente enquête réalisée en 2023.
Des points d'attention identifiés à la suite de cette étude ont été discutés :

- Le nombre d'écarts majeurs et critiques est comparable entre autorités, mais le nombre d'écarts « autre » relevés lors des inspections conduites par l'ANSM reste supérieur à celui relevé lors d'inspections réalisées en France par d'autres autorités étrangères. Il a été émis le souhait de pouvoir d'avantage regrouper les écarts dans les rapports de l'ANSM.
- Une attention est portée sur le délai de mise à disposition des certificats BPF dans la base EudraGMDP.

Il a également été évoqué par les représentants des industriels que la pertinence de la prochaine étude devra être optimisée par une meilleure représentativité de l'échantillon étudié.
Suite à la demande des établissements exploitants, une extension de l'enquête à l'ensemble des établissements adhérents sera prise en considération pour l'édition 2026.

L'ANSM prend note de ces éléments.

VII. Arrêt accréditation COFRAC de la Direction de l'Inspection

Une communication est disponible sur le site internet de l'ANSM concernant la résiliation de l'accréditation Cofrac : https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/nos-missions/assurer-la-securite-des-produits-de-sante/p/inspecter-les-produits-et-les-pratiques?

Après plus de dix années d'engagement dans cette démarche volontaire, l'ANSM a décidé de mettre fin à son accréditation ISO 17020 pour ses activités d'inspection depuis le 11 février 2025. Cette décision repose sur la maturité de son système qualité et son intégration, depuis 2018, dans une démarche de certification ISO 9001 couvrant l'ensemble de ses processus. L'ANSM demeure pleinement engagée à garantir un haut niveau de qualité et de conformité dans l'ensemble de ses activités.

VIII. Points divers

Sans objet.

IX. Calendrier des prochaines réunions

Prochaine réunion le 4 juillet à 10h à distance

Evaluation du risque environnemental (ERA)

Gaëlle Louin DMS / pôle 3 NCI

GT4 28/03/25

1 **Révision de la guideline ERA**

2 **Réforme pharmaceutique de l’UE**

«paquet pharmaceutique»

1

Révision de la guideline ERA

Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use. EMEA/CHMP/SWP/4447/00 Rev. 1, 22 August 2024

Guideline européenne

European Medicines Agency
Pre-Authorisation Evaluation of Medicines for Human Use

London, 01 June 2006
Doc. Ref. EMEA/CHMP/SWP/4447/00 corr 2[1]*

COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE (CHMP)

GUIDELINE ON THE ENVIRONMENTAL RISK ASSESSMENT OF MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE

DISCUSSION IN THE SAFETY WORKING PARTY	Jun 1999 -Nov 2000
TRANSMISSION TO THE CPMP	January 2001
RELEASE FOR CONSULTATION	January 2001
DEADLINE FOR COMMENTS	July 2001
DISCUSSION IN THE SAFETY WORKING PARTY	Oct 2002 - June 2003
TRANSMISSION TO THE CPMP	June 2003
RE-RELEASE FOR CONSULTATION	July 2003
DEADLINE FOR COMMENTS	January 2004
DISCUSSION IN THE SAFETY WORKING PARTY	Feb 2004 – Nov 2004
TRANSMISSION TO THE CHMP	January 2005
RE-RELEASE FOR CONSULTATION	January 2005
DEADLINE FOR COMMENTS	April 2005
AGREED BY SAFETY WORKING PARTY	May 2006
ADOPTION BY CHMP	01 June 2006
DATE FOR COMING INTO EFFECT	01 December 2006

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

22 August 2024
EMEA/CHMP/SWP/4447/00 Rev. 1- Corr.*
Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use

Draft agreed by Safety Working Party	October 2018
Adopted by CHMP for release for consultation	15 November 2018
Start of public consultation	1 December 2018
End of consultation (deadline for comments)	30 June 2019
Revised Draft adopted by Non-clinical Working Party	6 December 2023
Adopted by CHMP	15 February 2024
Date for coming into effect	1 September 2024

Principes généraux

- L’ERA est basé sur

  ➔l'utilisation présumée du produit pharmaceutique

  ➔les propriétés physico-chimiques et écotoxicologiques du principe actif

  ➔le devenir environnemental du principe actif

- Pour chaque médicament :
  - Évaluation des risques (Risk Assessment)
  - Evaluation du danger (Hazard assessment)

Approche ERA

Évaluation du risque (Risk Assessment)

Estimation de l'exposition **PEC** (Concentration environnementale prévisible)

Effets écotoxicologiques **PNEC** (Concentration sans effet prévisible)

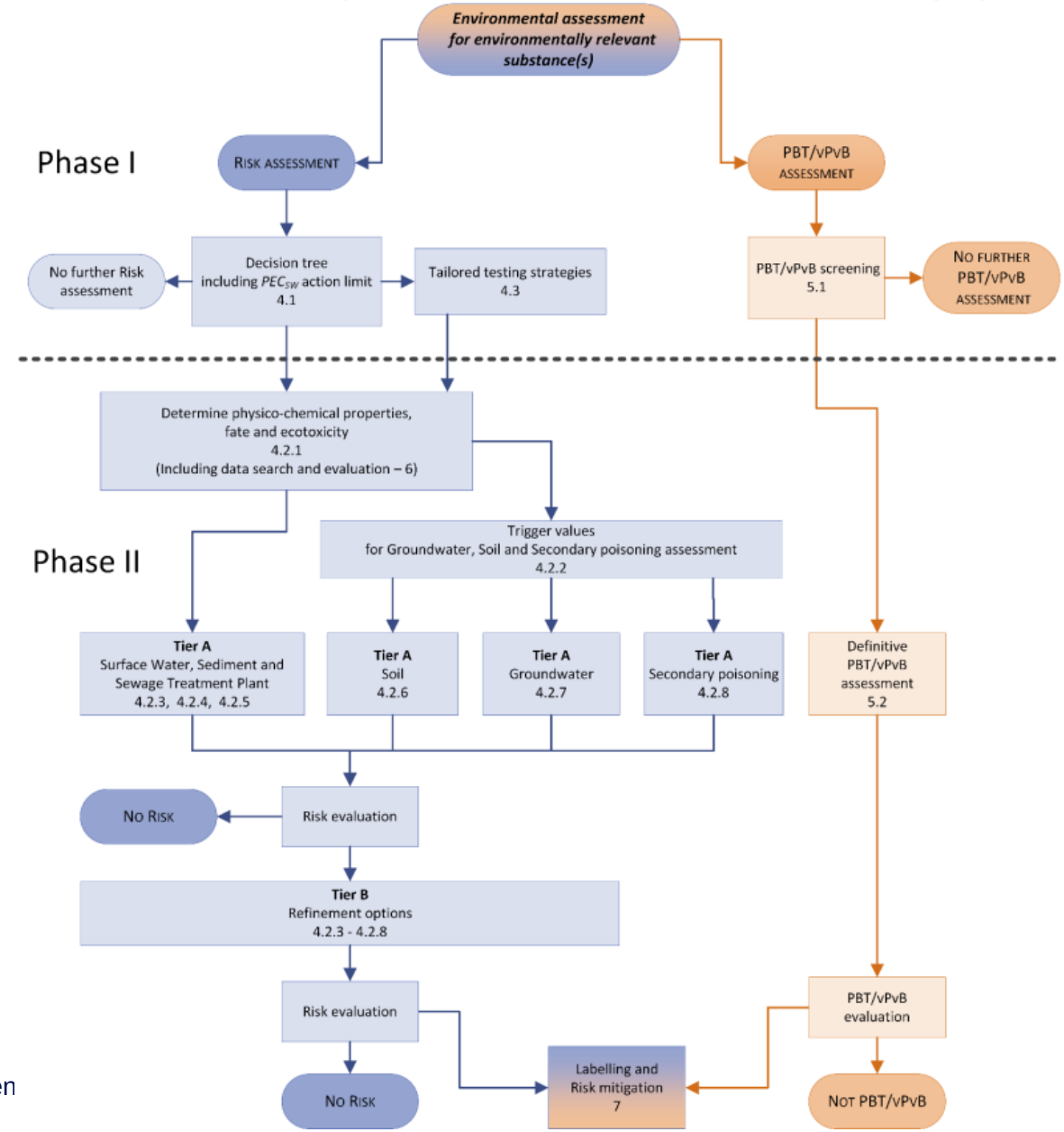
Caractérisation des risques : **PEC/PNEC**

Évaluation du danger (Hazard Assessment)

propriétés intrinsèques de la substance **P**ersistance, **B**ioaccumulation, **T**oxicité **PBT/vPvB**

Identification des dangers : critères P, B et T remplis, indépendamment de l'exposition

Overview Risk & Hazard assessment



Substances particulières

- Pour les substances ayant un profil de toxicité spécifique, la Guideline prévoit une stratégie d'évaluation spécifique (évaluation des risques sur mesure)

Table 1: Examples of groups of substances that require specific assessment strategies

Substance group	Enter Phase II regardless of PEC	Tailored testing
Endocrine active substances	Yes	Yes
Antibacterials	No	Yes
Antiparasitics*	Yes	No

* Antiprotozoals are exempted.

Exigences réglementaires

- L'ERA est requis pour toutes les nouvelles demandes d'AMM (nationale, centralisée, RM, DC) quelle que soit la base légale
- Les médicaments génériques ne sont pas exemptés (idem pour tous les Art 10).
- Toutefois, le partage des données et la soumission d'études d'ERA réalisées antérieurement, avec le consentement du propriétaire des données, sont encouragés.
- si un ERA a été jugé satisfaisant par une autorité nationale compétente de l'UE et que le demandeur est en mesure de justifier que les conclusions scientifiques restent applicables à leur produit générique, il n'est généralement pas nécessaire de répéter les études d'ERA
- Lorsque des études d'ERA pertinentes ont été réalisées antérieurement par un autre MAH mais que le partage des données n'a pas été convenu avec ce MAH, il incombe au demandeur de fournir une ERA complète et satisfaisante dans le cadre de sa demande.
- Si l'ERA n'est pas considérée comme complète conformément à la ligne directrice actuelle (par exemple, des études manquent ou une augmentation de l'exposition environnementale peut être anticipée), le demandeur doit réaliser les études manquantes et/ou mettre à jour son ERA en conséquence.

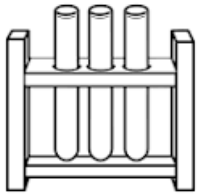
Exigences réglementaires

- Il n’est plus possible d’utiliser les données relatives à la consommation du principe actif pour justifier l'absence d'évaluation complète des risques pour un générique.
- Les données ou études manquantes dans l’ERA doivent être justifiées par le demandeur.
- Modifications de type II et demandes d'extension → Le dossier d’ERA doit être mis à jour en cas d'augmentation prévue de l'exposition environnementale. Les données du dossier initial d’AMM peuvent servir de base à l‘ERA révisée.
- L'évaluation des risques pour l'environnement ne doit pas constituer un critère de refus d'une AMM.

Y a-t’il des exemptions ?

- La guideline n'est pas applicable aux médicaments contenant des **OGM**
- Les **excipients** sont exemptés de l'évaluation.
- Dans le cas de médicaments composés de **substances naturelles** (par exemple, vitamines, électrolytes, acides aminés, peptides, protéines, nucléotides, glucides et lipides) ou les **médicaments à base de plantes**, l’ERA peut généralement se limiter en une justification de la non-soumission d'études.
- Il est peu probable que les **vaccins** sans adjuvants présentent un risque pour l'environnement et l’ERA peut consister en une justification de la non-soumission d'études. Les **adjuvants** contenus dans les vaccins peuvent toutefois nécessiter une justification supplémentaire de l'absence d'études d’ERA.

En pratique



Exigences en matière de données ERA : Bonnes pratiques de laboratoire (BPL), le cas échéant applicables et conformes aux lignes directrices les plus récentes de l'OCDE ou à des équivalents

Machine Learning

Relations quantitatives structure-activité (QSAR) et read-across ne peuvent actuellement pas substituer aux études => peut être dans l'avenir (3Rs) ?

Si le demandeur fournit une analyse de la littérature, il doit s'assurer que toutes les données pertinentes sont utilisées

Le partage de données entre titulaires est encouragé !

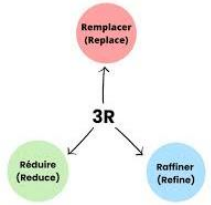
En pratique

EPAR, PAR, revues ou données de synthèse provenant d'autres cadres réglementaires ne peuvent être utilisés dans l'ERA

- Les données originales peuvent être utilisées avec une lettre d'accès du propriétaire des données.

- Le demandeur doit également soumettre les rapports d'étude

Toutes les données soumises doivent contenir suffisamment d'informations pour permettre l'évaluation



Mise en œuvre du principe des 3R (remplacement, réduction et raffinement) chaque fois que cela est possible

ansm

Commission européenne

2

Réforme pharmaceutique de l'UE «paquet pharmaceutique»

Mesures pour l'Environnement

Deux propositions législatives (publiée le 26/04/2023)

Commission européenne

- **1 projet de directive** pour remplacer la directive 2001/83 sur le médicament à usage humain

- **1 recommandation du Conseil,** non contraignante, sur la lutte contre la résistance aux antimicrobiens (RAM).

- **1 projet de règlement pour remplacer 3 textes :**
  - le règlement 726/2004 régissant le fonctionnement de l'Agence européenne du médicament ;
  - le règlement 141/2000 relatif aux médicaments orphelins ;
  - le règlement 1901/2006 portant sur les médicaments pédiatriques.

https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/pharmaceutical-strategy-europe/reform-eu-pharmaceutical-legislation_en?prefLang=fr

Un marché unique des médicaments plaçant les patients au centre des préoccupations

1. UN MEILLEUR ACCÈS À DES MÉDICAMENTS EFFICACES ET ABORDABLES
2. RÉDUIRE LES PÉNURIES
3. PLUS DE MÉDICAMENTS POUR LES ENFANTS ET DE MÉDICAMENTS POUR LES MALADIES RARES
4. UN ACCÈS PLUS FACILE À L'INFORMATION
5. UNE VOIX PLUS FORTE POUR LES PATIENTS
6. **DES MÉDICAMENTS PLUS RESPECTUEUX DE L'ENVIRONNEMENT**

DES MÉDICAMENTS PLUS RESPECTUEUX DE L'ENVIRONNEMENT

Production de médicaments plus respectueuse de l'environnement, de la biodiversité et de la santé humaine :

- **Renforcement des évaluations des risques environnementaux pour tous les médicaments, y compris ceux déjà autorisés, afin de limiter les effets néfastes potentiels des médicaments sur l'environnement et la santé publique.**
- **Moins de substances pharmaceutiques, y compris des antimicrobiens, dans l'environnement grâce à une production, une utilisation ou une élimination des médicaments plus respectueuses de l'environnement.**

Merci pour votre attention

Avertissement

- Lien d'interêt : personnel salarié de l'ANSM (opérateur de l'Etat).
- La présente intervention s'inscrit dans un strict respect d'indépendance et d'impartialité de l'ANSM vis-à-vis des autres intervenants.
- Toute utilisation du matériel présenté doit être soumise à l'approbation préalable de l'ANSM.

Warning

- Link of interest: employee of ANSM (State operator).
- This speech is made under strict compliance with the independence and impartiality of ANSM as regards other speakers.
- Any further use of this material must be submitted to ANSM prior approval.