

**ansm**

Agence nationale de sécurité du médicament  
et des produits de santé

# Actualité européenne et internationale

Réunion d'information à destination des opérateurs  
« matières premières à usage pharmaceutique »

*DIRECTION DE L'INSPECTION*



Engagement



Transparence



Impartialité



Compétence

**Guillaume Renaud**

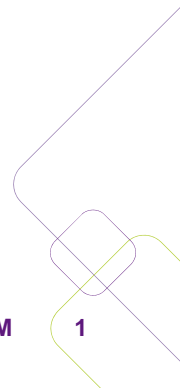
Chef de pôle matières premières  
Direction de l'inspection

23 Novembre 2017  
ANSM (Saint-Denis)



# Sommaire de la présentation

- ◆ Point d'information sur l'ARM EU – US
- ◆ Programme international d'inspection des SA
- ◆ Groupe de travail des inspecteurs BPF/BPD de l'EMA
- ◆ Quelques exemples de travaux européens
- ◆ Document d'interprétation du guide ICH Q7





# ARM EU – US

## Le contexte et les enjeux

- ◆ Accord initial conclu en 1998 (Annexe sectorielle sur les BPF jamais mise en œuvre)
  
- ◆ Nécessité aujourd’hui pour les autorités :
  - de pouvoir s’appuyer sur les inspections de leurs partenaires
  - de réorienter leurs ressources vers d’autres territoires au profit de la protection de la santé publique
  
- ◆ Enjeux pour l’industrie française en terme de croissance et d’échanges commerciaux
  
- ◆ Réouverture des négociations UE – US début 2014

# ARM EU – US

## Dates clés du nouvel accord






|                               |  |                                     |
|-------------------------------|--|-------------------------------------|
| 1 <sup>er</sup> Mars 2017     | Signature de l'accord  | <input checked="" type="checkbox"/> |
| 1 <sup>er</sup> Juillet 2017  | Finalisation de l'évaluation de l'US-FDA   | <input checked="" type="checkbox"/> |
| 1 <sup>er</sup> Novembre 2017 | Mise en œuvre de l'accord avec les 8 premiers EM évalués positivement<br>(France, Autriche, Croatie, Italie, Malte, Espagne, Suède et Grande-Bretagne) | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Jusqu'au 15 Juillet 2019      | Entrée progressive des autres EM selon le calendrier d'évaluation défini   | <input type="checkbox"/>            |
| 15 Octobre 2019               | Résiliation de l'accord en cas de non achèvement des évaluations des EM  | <input type="checkbox"/>            |

# Les 3 piliers de la reconnaissance des Etats



## Focus sur l'évaluation de l'ANSM

- ◆ Evaluation *ad hoc* basée sur l'audit « JAP » de l'ANSM piloté par le Portugal en 2015.

|                             |   |  |
|-----------------------------|---|--|
| Avril 2017                  | Dépôt du dossier à l'US-FDA                                       |   |
| Entre avril et juillet 2017 | Observation par l'US-FDA de deux inspections conduites par l'ANSM |   |
| Juillet 2017                | Visite de l'US-FDA à Saint-Denis                                  |  |

# Accord de confidentialité bilatéral

The screenshot shows the FDA website header with the U.S. Department of Health and Human Services logo and the FDA logo. The main navigation bar includes links for Home, Food, Drugs, Medical Devices, Radiation-Emitting Products, Vaccines, Blood & Biologics, Animal & Veterinary, Cosmetics, and Tobacco Products. A search bar is located in the top right corner. The breadcrumb trail reads: Home > International Programs > International Arrangements > Confidentiality Commitments. A blue button labeled 'Confidentiality Commitments' is visible on the left. The main heading is 'Agence Nationale De Securite Du Medicament Et Des Produits De Sante to FDA, Confidentiality Commitment'. Below the heading are social sharing buttons for Facebook, Twitter, LinkedIn, Pinterest, Email, and Print. The central text reads: 'STATEMENT OF AUTHORITY AND CONFIDENTIALITY COMMITMENT FROM THE AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE NOT TO PUBLICLY DISCLOSE NON-PUBLIC INFORMATION SHARED BY THE UNITED STATES FOOD AND DRUG ADMINISTRATION'. The bottom paragraph states: 'The United States Food and Drug Administration (FDA) is authorized under 21 C.F.R. § 20.89<sup>1</sup> to disclose non-public information to the Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) regarding FDA-regulated drugs, including pre- and post-market activities, as appropriate, as part of cooperative law'.



## ARM EU – US

### Produits couverts par l'accord

- ◆ Sont inclus à compter du 1<sup>er</sup> novembre 2017 :
  - Médicaments à usage humain
  - Substances actives à usage humain
- ◆ Seront possiblement inclus dans un second temps :
  - Vaccins à usage humain
  - Médicaments dérivés du sang
  - Produits vétérinaires
  - Médicaments expérimentaux
- ◆ Sont exclus :
  - Organes, tissus, cellules
  - Vaccins et sérums vétérinaires





## ARM EU – US

### Négociation de l'accord

- ◆ Forte mobilisation de l'ANSM au cours de ces 3 dernières années
- ◆ Participation active au groupe de travail européen avec quelques autres EM et l'EMA sous l'égide de la Commission Européenne
- ◆ Contribution aux échanges et aux réunions de travail entre les parties
- ◆ Concours à l'évaluation technique sur site de l'US-FDA en 2015
- ◆ Forte implication de l'ANSM afin d'être partie à l'accord dès sa mise en œuvre opérationnelle, y compris à Bruxelles



## ARM EU – US : Quels changements pour les opérateurs français ?

- ◆ Les modalités d'enregistrements auprès de l'US FDA restent inchangées (établissements et produits)
- ◆ Dans la majorité des cas, les inspections de l'ANSM remplaceront celles de l'US FDA
  - les rapports ANSM seront partagés *in extenso* sur demande
- ◆ Cas des inspections « atypiques » (notamment pré-AMM)
  - revues au cas par cas et toujours possiblement conduites par l'US FDA



## Pour aller plus loin ...

- ◆ Le texte complet en français (mars 2017)

[http://trade.ec.europa.eu/doclib/docs/2017/february/tradoc\\_155399.pdf](http://trade.ec.europa.eu/doclib/docs/2017/february/tradoc_155399.pdf)

- ◆ La page dédiée à l'accord sur le site de l'EMA

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_001843.jsp&mid=WC0b01ac058005f8ac#chapter6](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001843.jsp&mid=WC0b01ac058005f8ac#chapter6)

- ◆ FAQ sur l'impact de l'accord sur les AMM et leurs variations (juillet 2017)

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2017/07/WC500232411.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2017/07/WC500232411.pdf)

- ◆ FAQ sur la mise en œuvre opérationnelle (octobre 2017)

[http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open\\_document.jsp?webContentId=WC500237908](http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500237908)

# Programme international d'inspection des fabricants de substances actives

- ◆ Composition du réseau : DEQM, EMA, US-FDA, TGA, HC, PMDA, WHO et multiples autorités européennes



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE. MEDICINES. HEALTH.

**ansm**

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

**edqm**

European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare



COUNCIL OF EUROPE  
CONSEIL DE L'EUROPE



**FDA** U.S. FOOD & DRUG  
ADMINISTRATION

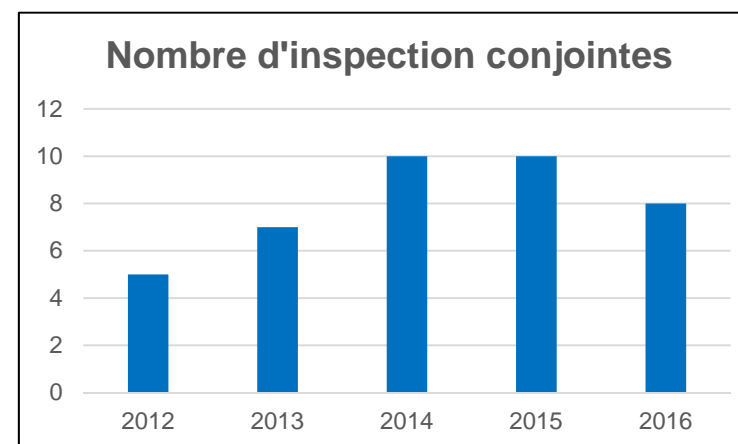
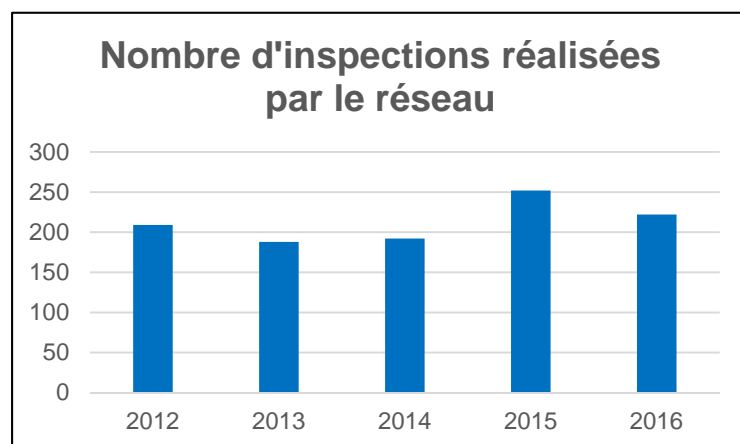


Australian Government  
Department of Health  
Therapeutic Goods Administration



World Health  
Organization

- ◆ Echange d'information sur les inspections de fabricants de substances actives en pays tiers : programmation, rapports, signaux
- ◆ Mutualisation des ressources



# Groupe de travail des inspecteurs BPF/BPD de l'EMA (EMA GMDP IWG)

- ◆ Contribution à l'élaboration de la législation et des guides BPF/BPD
- ◆ Définition des procédures harmonisées : « Compilation of Union Procedures »



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH



- ◆ Interface avec représentants de l'industrie: « Interested Parties »
- ◆ Support au programme d'inspection de l'EMA



## Focus : Détermination des BP applicables à la fabrication d'excipients (à usage humain)

- ◆ Principe de responsabilité des étab. pharmaceutiques
  - ◆ **Lignes directrices du 19 mars 2015** spécifient comment un établissement pharmaceutique détermine les BPF applicables à la fabrication d'un excipient
- Des niveaux BPF différents peuvent être déterminés pour un même fabricant d'excipients (vs son usage en aval)
- ◆ Le fabricant ou le distributeur d'excipient doit définir dans son système qualité le référentiel qu'il applique
  - ◆ A minima, les recommandations des référentiels métiers de type IPEC/PQG GMP & GDP sont à considérer par les opérateurs.



European Commission

# PUBLIC HEALTH



République française

European Commission > DG Health and Food Safety > Public health > Vol 4: GMP Human & Veterinary

## VOL 4: GMP HUMAN & VETERINARY



All topics

### EudraLex - Volume 4 - Good Manufacturing Practice

#### Part III - GMP related documents

- Site Master File
- Q9 Quality Risk Management
- Q10 Note for Guidance on Pharmaceutical Quality System
- MRA Batch Certificate
- Template for the "written confirmation" for active substances exported to the European Union for medicinal products for human use   
(Version 2, January 2013)
- Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities
- Guidelines of 19 March 2015 on the formalised risk assessment for ascertaining the appropriate good manufacturing practice for excipients of medicinal products for human use (all language versions are available here). A risk assessment as set out in these guidelines should be carried out for excipients for authorised medicinal products for human use by 21 March 2016.

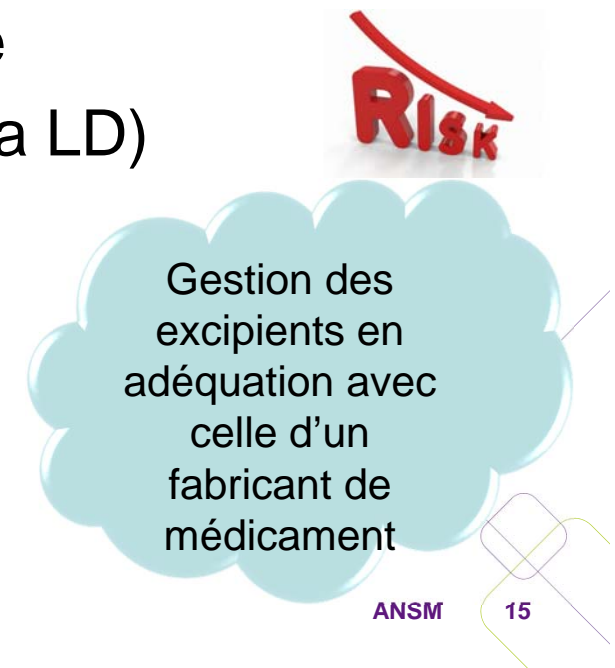
## GUIDE DES BONNES PRATIQUES DE FABRICATION

Décision du Directeur général de l'ANSM du 29 décembre 2015, modifiée par la décision du 30 décembre 2016

ansm.sante.fr

# Focus : Substances actives formulées issues d'un procédé biotechnologique

- ◆ Stabilisation de la substances active est une formulation à la frontière entre les Parties I et II des BPF
  - approche basée sur la gestion du risque qualité adoptée
- ◆ Question / Réponse publiée par l'EMA en février 2017
- ◆ Gestion des excipients soumise à des exigences Partie I
  - Définition des spécifications renforcée
  - Qualification de la source (y compris la LD)
  - Echantillonnage, échantillothèque
  - Revue qualité périodique





# Extrait de la Q&R publique de l'EMA

## ■ 12. What are the GMP requirements to be applied to the formulation of biological active substances with excipients, when described in the active substance section of a registration dossier? H+V February 2017

The Q&As on Quality Part 1, address the exceptions where the formulation of an active substance can be described under CTD section 3.2.S.

For the manufacture of biological active substances, Part II and Annex 2 of the GMP guidelines apply. While quality risk management principles also apply to the formulation of a biological active substance, some aspects of GMP part 1 as described below are more appropriate and are expected as a minimum:

- ▶ Particular emphasis should be put on the management of the constitutive excipients of the formulated active substance. Specifications should be defined for excipients according to GMP Part I., 4.14 and the monographs of the European Pharmacopoeia should be applied. The approval, maintenance and audit of excipient suppliers should be based on quality risk management, in accordance with GMP Part I, 5.29 and the EU guidelines on the formalised risk assessment for ascertaining the appropriate good manufacturing practice for excipients of medicinal products for human use [\[7\]](#). An agreement between the medicinal product manufacturer and the excipient manufacturer should be established in accordance with GMP Part I, 5.28.

The sampling of excipients used for the formulated active substance should comply with GMP Annex 8 and retention samples of excipients should be kept under the responsibility of the medicinal product manufacturer (in accordance with GMP Part I., 1.9 (viii) and GMP Annex 19).

Excipients used by the manufacturer of the formulated active substance should be included in the Periodic Quality Review (in accordance with GMP Part I., 1.10 (i)).

- ▶ Consideration should be given to the inclusion of batches of a finished medicinal product manufactured from formulated active substances, stored for the maximum holding time, in the ongoing stability program of the medicinal product, in accordance with GMP Annex 2, 67 and GMP Part I., 6.28.
- ▶ When outsourced, the manufacture of a formulated active substance should be managed in the same way as the outsourcing of the manufacture of an intermediate medicinal product, through full application of the requirements of Chapter 7 of the GMP part I guideline.



## Focus : Ligne Directrice 1 / Fabrication des médicaments stériles

- ◆ **Mise à jour en cours.** La rédaction du premier projet par le groupe de travail des inspecteurs est terminée.
- ◆ La LD1 révisée sera significativement **plus détaillée**
- ◆ A noter la révision de la monographie Ph. Eur sur l'eau PPI:
  - possibilité de produire par **osmose inverse** couplée à d'autres techniques
  - La transition vers une méthode autre que la distillation nécessite une **notification préalable** à l'autorité compétente
  - Q&R spécifique publiée par l'EMA (août 2017)

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2017/08/WC500232814.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2017/08/WC500232814.pdf)

# FAQ ICH Q7

- Publication 16 ans après l'adoption du texte initial
- Q&R spécifique d'ICH puis adoptée l'EMA
- Mise en application  
Février 2016
- Travaux soutenus  
par le PIC/S



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

23 July 2015  
EMA/CHMP/ICH/468930/2015  
Committee of Human Medicinal Products

ICH guideline Q7 on good manufacturing practice for  
active pharmaceutical ingredients – questions and  
answers

Step 5

|                         |                 |
|-------------------------|-----------------|
| Transmission to CHMP    | 20 July 2015    |
| Release for information | 4 August 2015   |
| Implementation          | 4 February 2016 |

### **Avertissement**

- Lien d'intérêt : 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.