

The logo for ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) features the lowercase letters 'ansm' in a bold, sans-serif font. The 'a' is purple, 'n' is green, 's' is blue, and 'm' is purple.

Agence nationale de sécurité du médicament  
et des produits de santé

# **GT 4 « PRATIQUES INDUSTRIELLES, INSPECTION, MATIERES PREMIERES, BPF, BPD, MEDICAMENTS FALSIFIES ET CONTREFACONS**

Compte-rendu de la réunion du 27 septembre 2013



# COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL

## ◆ Membres (industrie)

- Clotilde Clément (GEMME)
- Marie-Laure Lacoste (AFIPA)
- Patrick Turlier (LEEM)
- Véronique Davoust (LEEM)
- Alain Bécart (LEEM)
- Katherine Griotier (LEEM)
- Anne Carpentier (LEEM)

## ◆ Membres (ANSM)

- Antoine Sawaya (Direction de l'évaluation)
- François Bruneaux (Direction de la surveillance)
- Pedro Machado (Direction des affaires juridiques et réglementaires)
- Gaëtan Rudant (Direction de l'inspection)
- Guillaume Renaud (Direction de l'inspection)
- Lionel Viornery (Direction de l'inspection)
- Jacques Morénas (Direction de l'inspection)

## ◆ Membres invités

- Alain Richard (Direction des médicaments génériques, homéopathiques, à base de plantes et des préparations)
- Ali Sarakha (Direction de l'inspection)
- Annick Chaurang (Direction de l'inspection)



# ORDRE DU JOUR

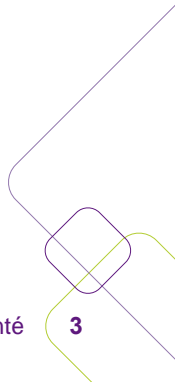
- 1 - Evolution des pratiques d'inspection avec approche gestion du risque (pour information) :
  - Secteurs concernés,
  - Programmation des inspections,
  - Nouveau format du rapport d'inspection,
  - Bénéfices attendus pour l'ANSM et pour l'industriel.
  
- 2 - Qualité des fabrications en France (pour discussion) :
  - Retour d'expérience sur des cas récents,
  - Leçons à en tirer,
  - Axes de progrès,
  - Echanges sur les suites d'inspection.
  
- 3 - Point d'information sur l'enquête « génériques » (pour information).
  
- 4 - Retour sur la 71ème réunion du groupe de travail des inspecteurs BPF-BPD (pour information) :
  - Mise à jour des BPF européennes,
  - BPD pour les substances actives,
  - Ligne directrice pour l'évaluation du risque pour les excipients,
  - Ligne directrice pour la validation des procédés,
  - « QP declaration ».
  
- 5 - FMD : point de situation de la part de l'ANSM (pour information).
  
- 6 - Point sur la réunion d'information organisée par l'ANSM le 25 octobre 2013 au ministère chargé de la santé (pour information).
  
- 7 - Les missions 2013-2014 du groupe qualité du Leem (pour information).



# ORDRE DU JOUR

## Discussion

- 1) Il est décidé en séance de créer un groupe de discussion qui étudiera, pour avis informel, les documents du LEEM relatifs à l'audit qualité des fournisseurs et à l'échantillonnage. Un retour sera présenté lors de la prochaine réunion du GT 4. **Action : le LEEM indiquera à l'ANSM les participants qu'il désigne pour cette rencontre.**
- 2) Les documents du LEEM concernant la mise en œuvre de la FMD portant plus particulièrement sur les signalements de falsification, la contrefaçon des médicaments en transit et les importations parallèles seront étudiés lors de la prochaine réunion du GT 4. **Action ANSM.**





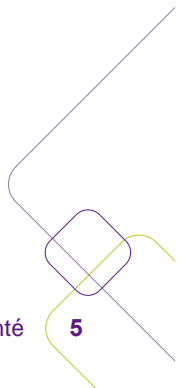
# 1- Evolution des pratiques d'inspection avec approche gestion du risque

## ◆ Secteurs concernés :

- Matières premières à usage pharmaceutique
- Médicaments



# Programmation des inspections en fonction du risque : MPUP





# 1 - Programmation des inspections MPUP en fonction du risque

## ◆ Principes QRM introduits à l'article R5313-4 du CSP

- Afin de contrôler l'application des lois et règlements [...], les inspecteurs de l'ANSM [...] procèdent, **en fonction notamment du risque susceptible d'affecter la qualité ou la sécurité des produits**, à l'inspection, **le cas échéant inopinée**, des établissements **pharmaceutiques** [...] ainsi que des établissements assurant la fabrication, l'importation et la distribution de **matières premières à usage pharmaceutique**.

Transposition en droit interne de l'article 111 de la directive 2011/62/UE

[Décret n°2012-1562 du 31 décembre 2012](#)

## ◆ Mise œuvre à l'ANSM depuis début 2010

- ◆ Procédures distinctes selon que le site ait déjà été inspecté ou non



# 1 - Programmation des inspections MPUP en fonction du risque

## ◆ Principes QRM introduits à l'article R5313-4 du CSP

- Afin de contrôler l'application des lois et règlements [...], les inspecteurs de l'ANSM [...] procèdent, **en fonction notamment du risque susceptible d'affecter la qualité ou la sécurité des produits**, à l'inspection, **le cas échéant inopinée**, des établissements **pharmaceutiques** [...] ainsi que des établissements assurant la fabrication, l'importation et la distribution de **matières premières à usage pharmaceutique**.

Transposition en droit interne de l'article 111 de la directive 2011/62/UE

[Décret n°2012-1562 du 31 décembre 2012](#)

## ◆ Mise œuvre à l'ANSM depuis début 2010

- ◆ Procédures distinctes selon que le site ait déjà été inspecté ou non





# 1 - Programmation des inspections MPUP en fonction du risque

## Sites déjà inspectés

- ◆ Approche basée sur le document PIC/S PI-037-1 (janvier 2012)  
“A recommended model for risk-based inspection planning in the GMP Environment”

- Champ d'application

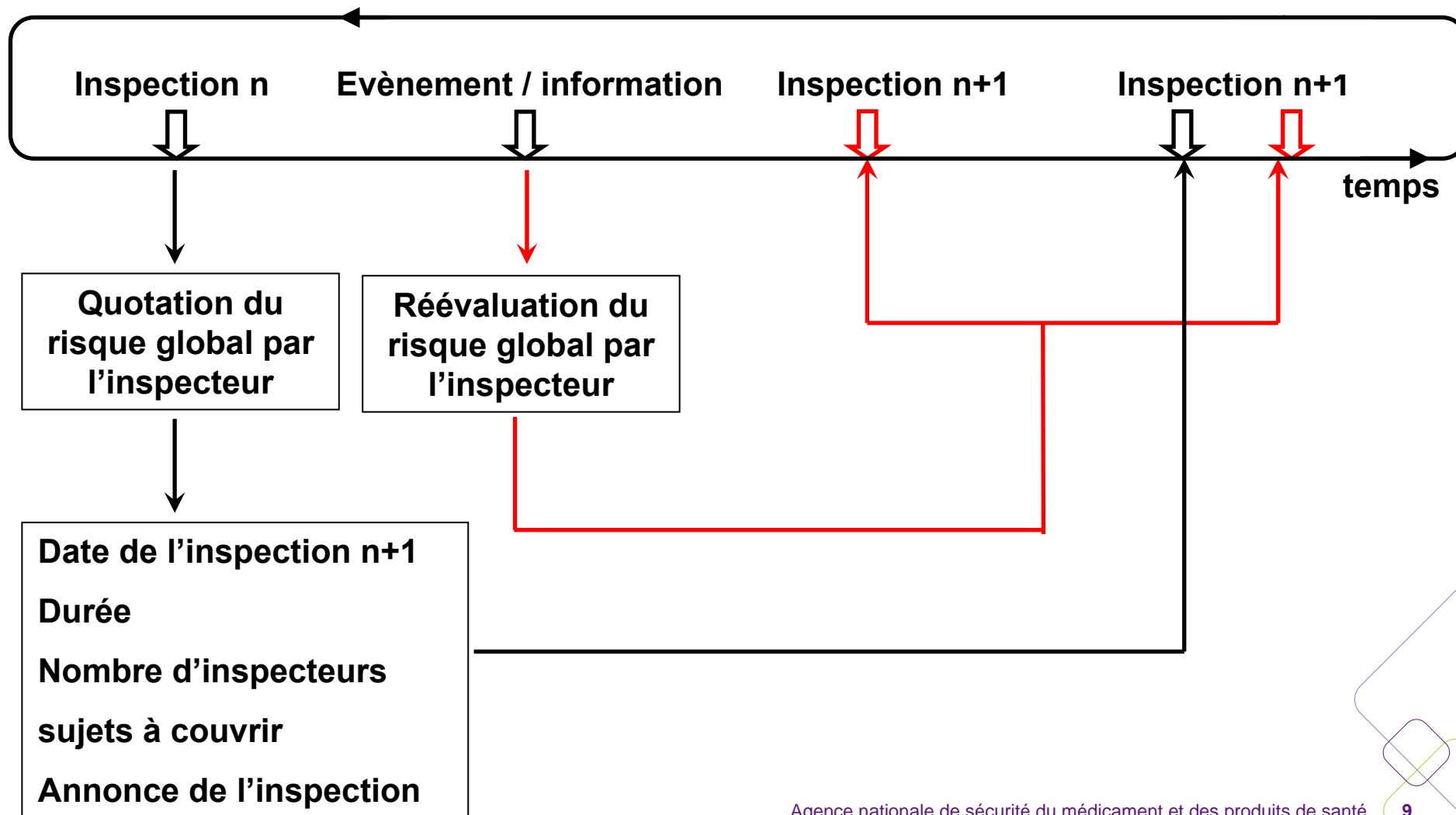
- ❖ fabricants, distributeurs et importateurs de MPUP
- ❖ sites en France
- ❖ inspections de routine

- Champ d'exclusion

- ❖ MPUP stériles (fréquence fixe)
- ❖ sites non encore inspectés
- ❖ sites avec dysfonctionnement notable ou non conformes
- ❖ inspections pour cause

# 1 - Programmation des inspections MPUP en fonction du risque

## Sites déjà inspectés





# 1 - Programmation des inspections MPUP en fonction du risque

## Sites déjà inspectés

- ◆ Risque global = Risque intrinsèque + Risque de Non conformité
  
- ◆ Exemples de critères du Risque intrinsèque pour un fabricant
  - Nombre de MPUP
  - Usage des MPUP
  - Type d'installations
  - Type de procédés
  
- ◆ Exemples de critères du Risque Non conformité
  - Nombre d'écartes majeurs
  - Nombre d'écartes "autres"
  - Mise en œuvre du plan d'action de la dernière inspection
  
- ◆ Échéances : 5 ans maximum pour un fabricant et 7 ans pour un distributeur



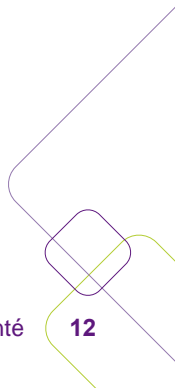
## 1 - Programmation des inspections MPUP en fonction du risque

### Sites non encore inspectés

- ◆ Détermination par l'inspecteur d'un niveau de risque intrinsèque du site après évaluation de l'activité de l'établissement sur la base :
  - des données soumises lors du télé-enregistrement
  - de la connaissance des usages en aval
  - du traitement des signaux
  - de la connaissance du tissu industriel
- ◆ Données de sortie : H/M/B sur la base de l'évaluation d'un risque intrinsèque détaillé
- ◆ Processus itératif avec réévaluation du risque suite à évènement



# Programmation par le risque dans le domaine des médicaments





# 1 - Programmation des inspections « médicament » en fonction du risque

## Base réglementaire

- ◆ Directive 2011/62/EU (applicable since January 2013)
  - Article 111 1a : Repeated inspections, **if necessary unannounced** of manufacturers, located in the Union or in third countries, and wholesale distributors
  - Article 111 1b : A system of supervision including inspections at **an appropriate frequency based on risk**, at the premises of the manufacturers, importers, or distributors of AS, located on their territory, and effective follow-up thereof
  
- ◆ At the national level :
  - Article R.5313-4 (French Public Health Code) : “In order to enforce the implementation of laws and regulations relating to medicinal products for human use, **the inspectors ... / ... carry out, depending primarily on the risks that may affect the quality or safety of products, the inspection, if applicable unannounced of pharmaceutical facilities** ... / ... and operators involved in the manufacture, import and distribution of starting materials for pharmaceutical use. Manufacturers, importers, .../... wholesale distributors and “exploitants”, are subject to regular inspections etc.”



# 1 - Programmation des inspections « médicament » en fonction du risque

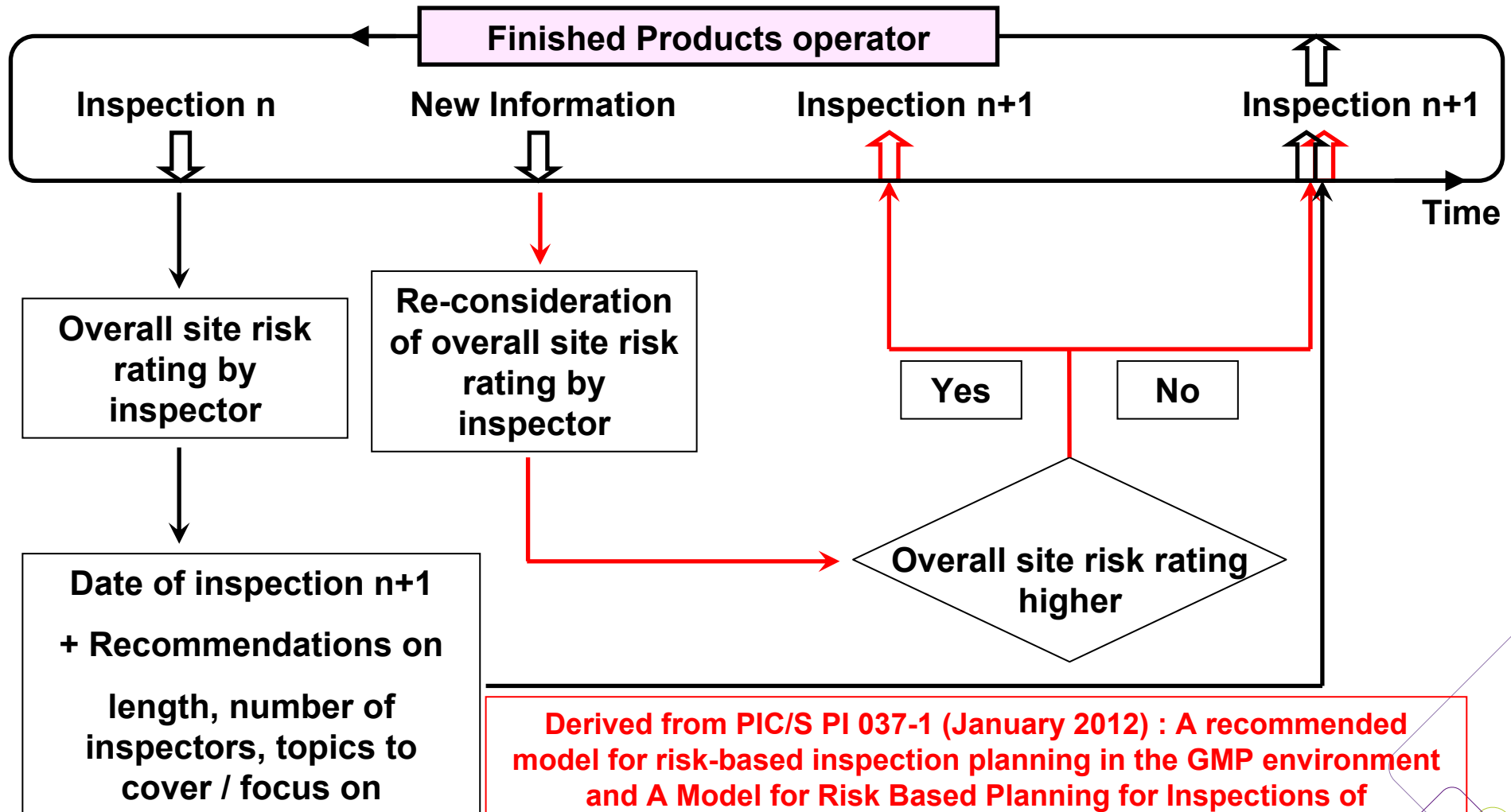
## Objectifs et bénéfices

- ◆ Implementation of a formalised risk-based approach to inspection planning will enable :
  - Better administration with inspection frequency commensurate to the level of risk ( as well as depth and breadth of inspections)
  - Better use of Competent Authorities resources with a re-focus on public health threats such as poor GMP compliant manufacturing sites, counterfeiting, falsification, shadow factories, etc.
  - Greater flexibility given by the possibility to modify / adjust the system easily

**-An official distinction between companies with bad or good GMP compliance history allowing the reduction of the regulatory burden on those which deserve less scrutiny !**  
**- An objective of 10% unannounced inspection for 2013**

# 1 - Programmation des inspections « médicament » en fonction du risque

## Présentation générale



Derived from PIC/S PI 037-1 (January 2012) : A recommended model for risk-based inspection planning in the GMP environment and A Model for Risk Based Planning for Inspections of Pharmaceutical Manufacturers (EMA CCP : date of entry into force December 2013)





# 1 - Programmation des inspections « médicament » en fonction du risque

## Similarités et différences

### EMA-PIC/S procedures

- ◆ The overall site risk rating is the combination of two individual qualitatively assessed risks
- ◆ The intrinsic risk assessment covers the site complexity (including its processes and products) and the product criticality
- ◆ Compliance risk is related to the number of major and critical deficiencies
- ◆ The overall site risk rating could go from A to C which is correlated to a recommended inspection frequency (< 1 year to 2-3 years)

### ANSM

- ◆ A semi-quantitative assessment covering manufacturers, exploitants, wholesalers
- ◆ The calculated intrinsic risk is obtained as the average of the rating L, M and H of mandatory criteria covering site complexity and product criticality
- ◆ The calculated non-compliance risk
  - excludes critical deficiencies (specific follow-up outside the scope of QRM)
  - includes also the effectiveness of the last inspection CAPA
- ◆ The overall site risk rating is directly correlated to the next inspection date going from 1-1.5 to 5 years



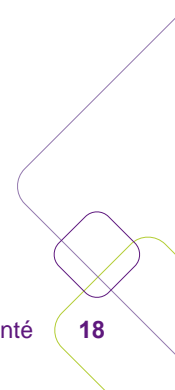
# 1 - Programmation des inspections « médicament » en fonction du risque

## Discussion

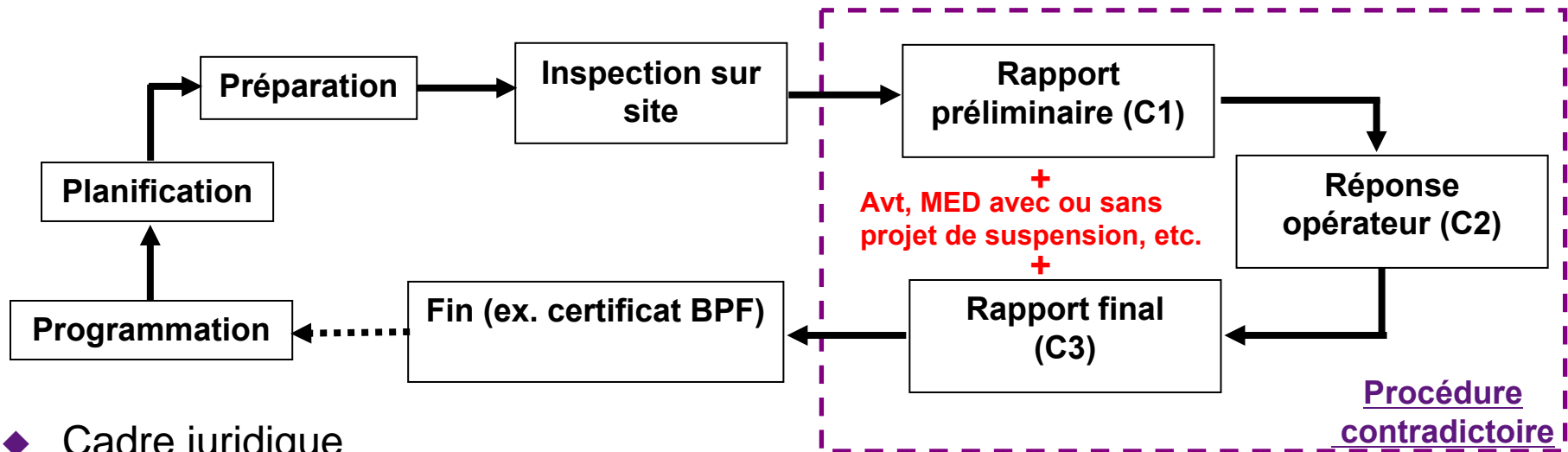
Les représentants de l'industrie indiquent leur satisfaction quant à la mise en œuvre de ce type de programmation. Ils souhaitent que les principes de la programmation des inspections utilisant des principes de gestion du risque soient expliciter sur le site internet de l'ANSM. Cela permettrait une meilleure information du processus ANSM vis-à-vis des « corporate » des entreprises multinationales. [Action ANSM.](#)



# Evolution du format du rapport d'inspection



# 1 - Le rapport d'inspection dans le processus d'inspection : son cadre juridique



## ◆ Cadre juridique

- Le rapport d'inspection et la procédure contradictoire : éléments essentiels
  - ❖ prévus au CSP
  - ❖ prévus par la réglementation européenne : 1 pièce importante du processus de reconnaissance mutuelle entre les Etats Membres pouvant faire l'objet de transmission entre Autorités Compétentes sur demande motivée
- Les inspecteurs étant assermentés, le rapport fait foi en justice jusqu'à preuve du contraire
- Il peut être communiqué à un tiers, sur demande écrite (CADA)



# 1 - Le rapport : attentes et objectifs

## ◆ Pour la DI

- Le rapport permet d'assurer l'historique et la traçabilité de son action vis-à-vis de l'opérateur, de la tutelle, de l'Etat
- Il constitue un des éléments de la préparation des inspections successives
- Il constitue la matière première pour l'élaboration des retours d'expérience vers les opérateurs ou parties prenantes (du fait de leur nombre et de la représentativité de l'échantillonnage)

## ◆ Pour l'opérateur

- Le rapport est la synthèse de l'inspection formalisant les écarts (et/ou remarques) hiérarchisés selon leur gravité (critique, majeur, autre)
- Un jugement sur la conformité de ses activités à la réglementation en vigueur
- Une évaluation indépendante externe de l'efficacité et de la robustesse des systèmes mis en œuvre en interne



# 1 - Evolution du rapport : origine et objectifs

## ◆ Origine

- Mise en application des principes de gestion du risque qualité (ICH Q9) dans les domaines inspectés y compris le rapport
- Retour d'expérience des inspecteurs : focalisation excessive de certains opérateurs sur le caractère curatif des actions proposées au détriment d'une approche qui devrait également associer un volet préventif applicable à l'ensemble du site quand justifié

## ◆ Objectifs

- Agence vis-à-vis des opérateurs
  - ❖ Accroître la lisibilité du rapport
  - ❖ Amener l'opérateur à mieux exercer sa responsabilité en fonction des risques les plus élevés
- Agence à visée plus interne
  - ❖ Meilleure traduction des enjeux de santé publique liés aux écarts relevés en complément de leur classification
  - ❖ Faciliter le travail de prise de décision si suite administrative envisagée en renforçant la légitimité
  - ❖ Faciliter le suivi des opérateurs et le retour d'expérience en contribuant à l'identification pour un groupe d'opérateurs, du niveau de maîtrise des principaux risques et des axes de progrès sur lesquels porter les efforts

# 1 - Le nouveau format de rapport en pratique

- ◆ **Rappel : Le rapport C1 actuel inclut différentes sections**
  - Information administratives / générales
  - Liste d'écart(s) au(x) référentiel(s) du domaine avec hiérarchisation
  - Conclusion préliminaire reprenant le nombre des écarts / remarques constatés
- ◆ **Rappel : Le rapport C3 actuel évalue les réponses et conclut à la poursuite des activités / à la conformité à la réglementation**
- ◆ **Le nouveau rapport C1**
  - Intégrera une liste de risque(s) identifié(s) après la liste des écarts établie à partir des écarts identifiés sur la base d'un thésaurus de risques identifiables spécifique / secteur
  - Sera complété en conclusion par un premier avis sur la conformité de l'opérateur selon trois niveaux (positif, attendu, négatif)
  - + format harmonisé
- ◆ **Une procédure contradictoire plus exigeante**
  - **Écarts:** plan d'actions curatives et préventives aux écarts individuels + échéancier raisonnable + intégration analyse des causes si applicable + extension à l'ensemble des activités, site(s)
  - Pour les risques identifiés : Méthodologie globale en vue de leur réduction et/ou gestion en vue de leur maîtrise ou acceptation (si risque résiduel)
- ◆ **Le nouveau rapport C3**
  - Evaluation détaillée des réponses aux écarts au travers de la nature et délai des actions proposées (existant)
    - ❖ Vérification lors de l'inspection suivante
  - Evaluation globale de la méthodologie proposée et du calendrier de mise en œuvre pour les risques identifiés
    - ❖ Amélioration continue appréciée lors de l'inspection suivante
  - Une conclusion définitive statuant sur la conformité à la réglementation pour les points objet de la mission



# 1 - Elaboration des thésaurus de risques

- ◆ Dans chaque domaine sur la base de l'expérience des inspecteurs au regard des écarts relevés et de leur gravité
  - Travail de regroupement / rangement pertinent des écarts en termes de risque
  - D'où la création d'une liste positive de risques : le thésaurus
- ◆ Dans chaque domaine
  - Vérification de la pertinence de ce thésaurus via une étude rétrospective sur des rapports d'inspection





# 1 - Le nouveau format de rapport : déroulé du projet et prochaines étapes

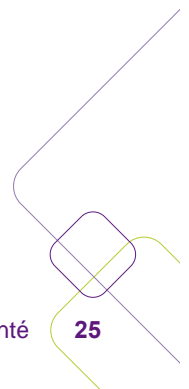
- ◆ Interne DI 2012-2013
  - Elaboration et test des thésaurus des risques dans les différents secteurs + convergence des secteurs vers un format harmonisé
  - Saisine de la DAJR => Avis DAJR
  - Préparation d'une note explicative à l'attention des opérateurs
  - Saisine du DG pour accord pour lancement P.pilote avec opérateurs => Accord DG
  - Information Europe
  
- ◆ Lancement phase pilote
  - Novembre 2013 pour une année
  - 5 secteurs concernés à T0 (matières premières, médicaments chimiques et biologiques, dispositifs médicaux et micro-organismes et toxines) avec élargissement possible à d'autres secteurs (essais)
  - 1 bilan sur la base du retour des inspecteurs et opérateurs
  
- ◆ Information des parties prenantes
  - Comité d'Interface : lors des prochaines réunions des groupes de travail
  - Réunion plénière ad-hoc : par ex. le 25/10/13 ½ journée d'information établissements pharmaceutiques
  
- ◆ Adoption définitive sur l'ensemble de la DI pour 2015



# 1 - Le nouveau format de rapport

## Discussion

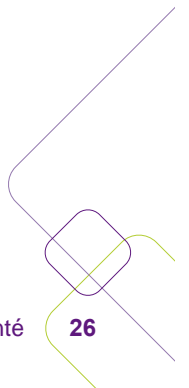
Les représentants de l'industrie se sont montrés intéressés par ce nouveau format. Ils souhaitent qu'un bilan après une année d'utilisation puisse être présenté au GT 4 du Comité d'Interface. [Action ANSM.](#)





# Qualité des fabrications : retour sur quelques inspections

Cas de la société TEVA SANTE





# Les prémices de la crise

- ◆ Vendredi 7 juin 2013
  - 14 h : alerte reçue par l'ANSM (DS) du laboratoire TEVA : découverte par un pharmacien de Saint-Malo dans une boîte apportée par une patiente de la substitution de comprimés du diurétique Furosémide 40 mg TEVA par des comprimés du somnifère Zopiclone 7,5 mg TEVA
  - 17 h : rappel par la DS des lots Y175 et Y176 livrés en officine depuis le 27 mars 2013 pour le premier et le 3 mai 2013 pour le second
  - 20 h : l'ANSM informe les patients (population personnes âgées) par le biais des médias notamment TF1 et Europe 1 et met en ligne l'information sur son site
- ◆ Dimanche 9 juin 2013 :
  - Signalement du décès d'un patient (Marseille) traité par Furosémide TEVA 40mg
  - Début de l'emballement médiatique
- ◆ Lundi 10 juin 2013 et mardi 11 juin :
  - Inspection par l'ANSM du site de conditionnement TEVA SANTE à Sens : 2 inspecteurs DI et 2 experts (1DI et 1DS) de l'ANSM missionnés

**Restitution publique de l'absence de décision de suspension de l'établissement le même jour**



# La « disparition » de la crise

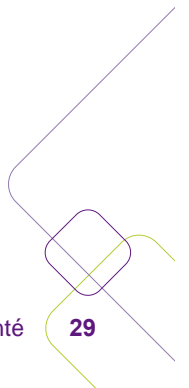
- ◆ Mercredi 12 juin → Inspection de l'ARS chez la pharmacienne ayant déclaré le cas : Confirmation de son signalement
- ◆ Mercredi 12 Juin → Mercredi 19 Juin 2013 : Analyse des cas de PV : absence de corrélation avérée
- ◆ Jeudi 20 juin 2013
  - Nouvelle inspection du site de TEVA (autres lots)
  - Annonce de la fin de l'alerte par le DG de l'ANSM
- ◆ Lundi 24 juin 2013 : OCLAESP : Audition patiente et pharmacie St Malo, blisters incriminés : résultats de recherche de traces de Zopiclone négatifs
- ◆ Jeudi 27 juin 2013 : Annonce du classement sans suite par le Parquet



# Qualité des fabrications : retour sur quelques inspections

Votre regard sur la mise en œuvre du chapitre 7 des BPF?

Présentation réalisée par Ali Sarakha

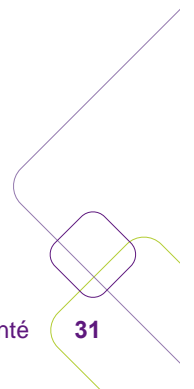


## Sol salle de fabrication





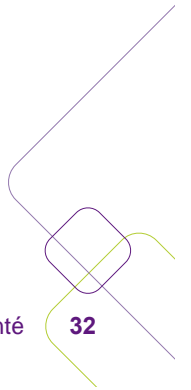
## Intérieur cuve de malaxage





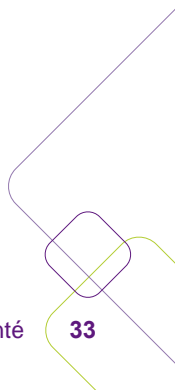


## Atelier de fabrication



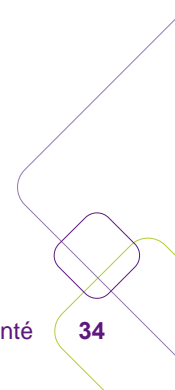


## Stockage des matières premières





**Poubelle atelier de fabrication**

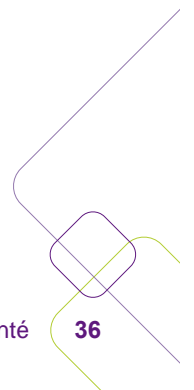


## Stockage matières premières





## Stockage matériel de nettoyage locaux



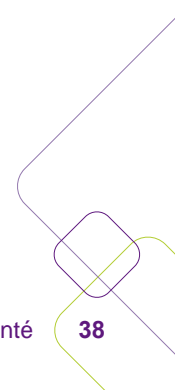


## Mur zone de fabrication





## Etuve





## Suspension d'un sous-traitant pour non-conformité aux BPF

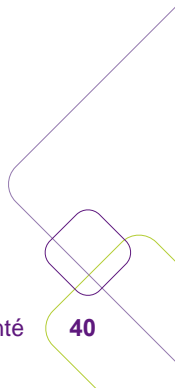
- Des non conformités déjà relevées lors de l'inspection de 2011 (lettre d'avertissement)
- Une suspension de l'établissement prononcée en juillet 2013 à la suite de la constatation, lors de l'inspection de mai 2013, d'une aggravation des constats de 2011
- 31 donneurs d'ordre concernés donc autant d'audits potentiellement réalisés
- Rappel : point 7.1 des BPF « *Il appartient au donneur d'ordre d'évaluer la capacité du sous-traitant à réaliser correctement le travail demandé* ».
- Entre 2010 et 2013, des écarts relatifs à la gestion des fournisseurs et sous-traitants apparaissent dans plus de 40% des lettres d'avertissement accompagnant l'envoi des rapports.





# Qualité des fabrications : retour sur quelques inspections

Retour statistique





## 2 - Qualité des fabrications en France

### Retour d'expérience sur les substances actives

- ◆ **Principes BPF déjà existants et renforcés à l'article R5125-25 du CSP**
  - [...] Une déclaration attestant que le fabricant de la spécialité pharmaceutique a vérifié que le fabricant de la substance active a respecté les bonnes pratiques de fabrication en effectuant des audits. Cette déclaration mentionne la date de l'audit et atteste que les résultats obtenus permettent d'affirmer que la fabrication est conforme aux bonnes pratiques de fabrication.

Transposition en droit interne de l'article 8 de la directive 2011/62/UE

[Décret n°2012-1562 du 31 décembre 2012](#)

- **Exemple 1** : Dès le premier jour d'inspection, volonté du titulaire d'AMM de retirer une variation d'ajout d'un fabricant de SA
- **Exemple 2** : soumission d'une variation d'ajout d'un fabricant d'intermédiaire avancé d'antibiotique bien que site NC depuis 2010 et jamais audité par le titulaire d'AMM avant l'inspection

## 2 - Qualité des fabrications en France

### Retour d'expérience sur les médicaments entre 2010 et juin 2013

Administrative penalty scale

1st : Warning (attention of the operator drawn to specific deficiencies)

2<sup>nd</sup> : Formal notice (injunction to implement CAPA in a specified timeframe)

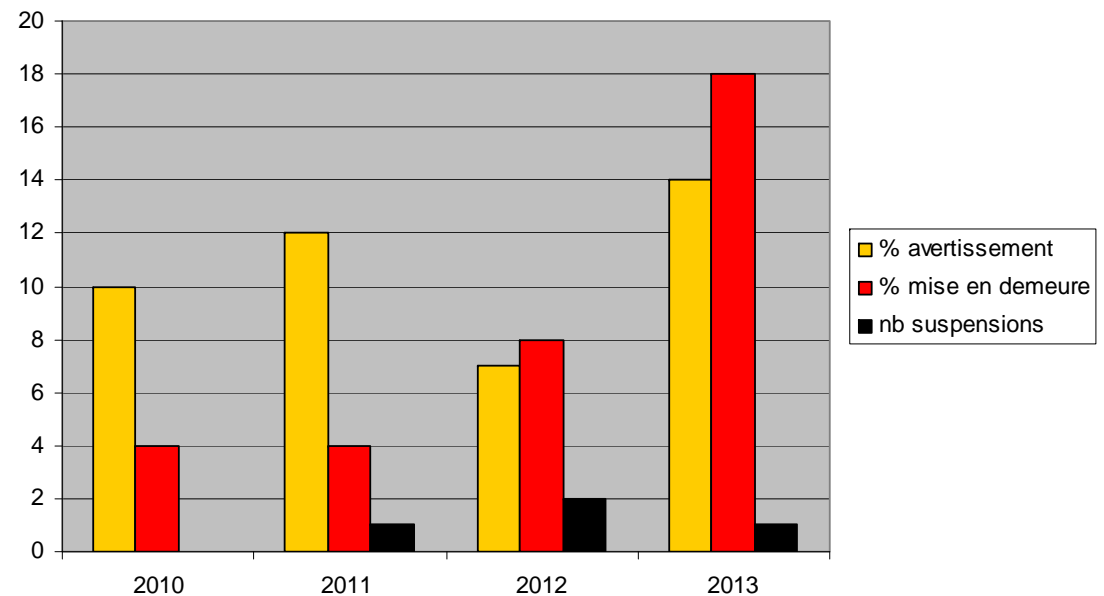
➔ **GMDP certificate Withdrawal**

3<sup>rd</sup> : \*MIA Suspension (until implementation of CAPA) or withdrawal

➔ **Eudra GMDP Non-compliance statement + GMDP certificate Withdrawal**

\*MIA : Manufacturing and Importation Authorization

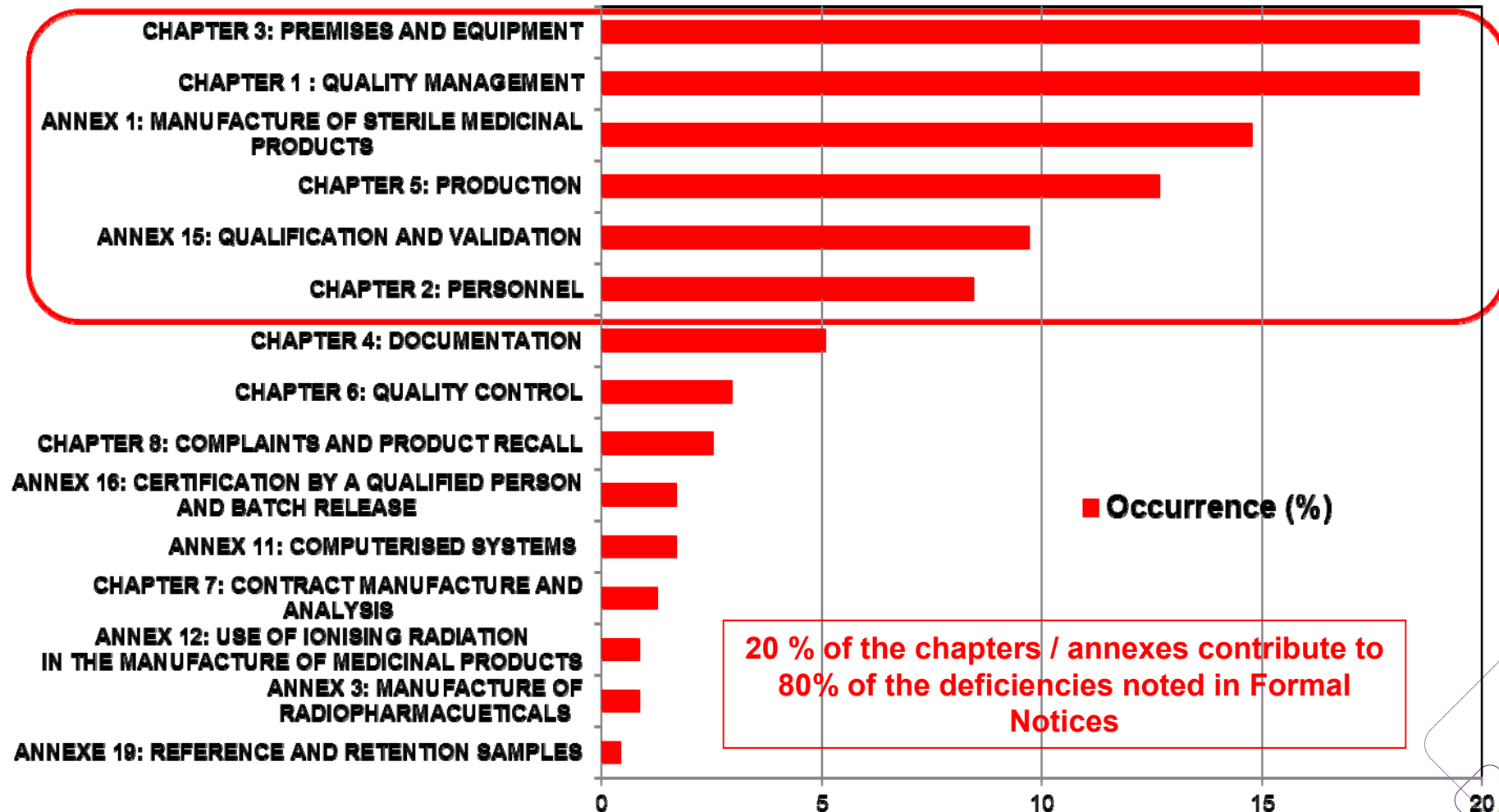
Répartition des suites administratives d'inspection



## 2 - Qualité des fabrications en France

### Retour d'expérience sur les médicaments entre 2010 et juin 2013

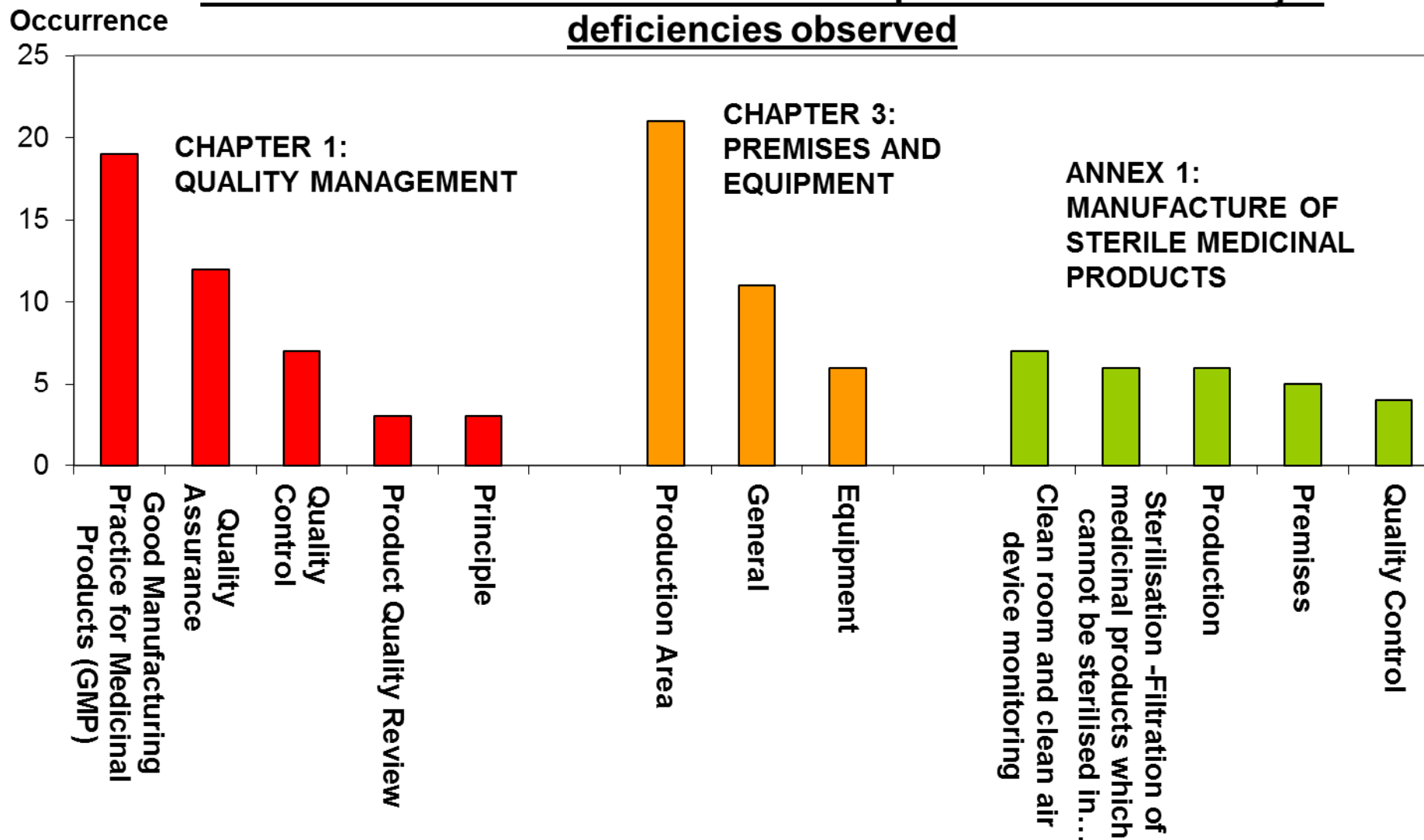
#### Contribution of EU GMP Chapters and Annexes to Major Deficiencies noted in Formal Notices



## 2 - Qualité des fabrications en France

### Retour d'expérience sur les médicaments entre 2010 et juin 2013

#### Contribution of EU GMP Part II sub-chapters / annexes to major deficiencies observed





## 2 - Qualité des fabrications en France

### Discussion

Les représentants de l'industrie ont été interpellés du retour fait sur l'inspection du sous-traitant. A l'issue d'un débat, ils ont convenu qu'il était de la responsabilité des donneurs d'ordre de vérifier le niveau de conformité aux BPF de leurs sous-traitants.

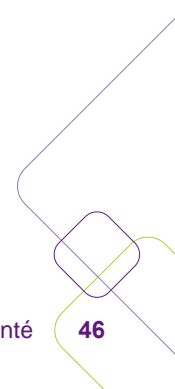
Actions :

- ANSM poursuit ses efforts de sensibilisation sur ce sujet, notamment lors de la réunion d'information du 25 octobre 2013
- LEEM sensibilisera les laboratoires sur le sujet



# Enquête « génériques »

Présentation réalisée par Annick Chaurang





## 3 - Enquête « génériques »

### But

- ◆ Répondre aux questions récurrentes sur la qualité des médicaments génériques
- ◆ Actualiser les données concernant leurs conditions de fabrication et d'exploitation (synthèse publiée en 2009 par l'Afssaps)
- ◆ Recueillir des éléments manquants :
  - adéquation ressources/activité,
  - chaîne d'approvisionnement,
  - complexité du circuit pharmaceutique,
  - réclamations qualité...





## 3 - Enquête « génériques »

- ◆ Choix des molécules à étudier : **Top 10 des substances actives les plus vendues en quantité en France** (millions de boîtes vendues) – *Source « Les médicaments génériques: des médicaments à part entière », ANSM, Décembre 2012*
  - ❖ 1 Amoxicilline (*spécialité: Clamoxyl, GSK*)
  - ❖ 2 Zolpidem (*spécialité: Stilnox, Sanofi*)
  - ❖ 3 Metformine (*spécialité: Glucophage, Merck*)
  - ❖ 4 Ibuprofène (*spécialité: Advil, Pfizer*)
  - ❖ 5 Oméprazole (*spécialité: Mopral, Astrazeneca*)
  - ❖ 6 Alprazolam (*spécialité: Xanax, Pfizer*)
  - ❖ 7 Amoxicilline/Ac. Clavulanique (*spécialité: Augmentin, GSK*)
  - ❖ 8 Furosémide (*spécialité: Lasilix, Sanofi*)
  - ❖ 9 Zopiclone (*spécialité: Imovane, Sanofi*)
  - ❖ 10 Paroxétine (*spécialité: Deroxat, GSK*)
  
- ◆ Intégration de la demande DP5 : Lamotrigine



## 3 - Enquête « génériques »

### ◆ Identification :

- Des établissements GNR exploitant les produits finis correspondants (données provenant du répertoire des génériques)
- Des établissements exploitant les princeps des 10 DCI identifiées

### ◆ Recueil des informations :

- Questionnaire : adéquation ressources/activité, chaîne d'approvisionnement, complexité du circuit pharmaceutique, réclamations qualité, etc.

### ◆ Lancement de la campagne : juillet 2013



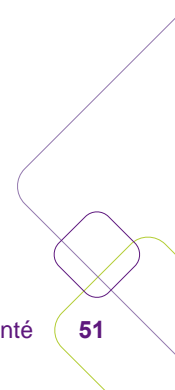
## 3 - Enquête « génériques »

**Le questionnaire était à renvoyer par email avant le 25 septembre 2013 à l'adresse suivante :**

**[ipplf@ansm.sante.fr](mailto:ipplf@ansm.sante.fr)**



## Retour sur la 71ème réunion du groupe de travail des inspecteurs BPF/ BPD de l'EMA





## 4 – Retour sur la 71ème réunion du groupe de travail des inspecteurs BPF/ BPD de l'EMA

- ◆ Mise à jour du guide européen des BPF :
  - Chapitres 3, 5, 6 et 8 : discussion des projets en novembre 2013 après la consultation publique
  - Annexe 15 : premier projet présenté
  - Annexe 16 : toujours en consultation publique
  - Annexe 17 : en attente premier projet
- ◆ BPD pour les substances actives :
  - Consultation publique terminée
  - Nouveau projet présenté lors du GT de novembre 2013
- ◆ Ligne directrice pour l'évaluation du risque pour les excipients
  - Consultation publique terminée
  - Nouveau projet présenté lors du GT de novembre 2013
- ◆ « QP declaration » : en attente passage au CHMP, CVMP et CMDH



## 4 – Retour sur la 71<sup>ème</sup> réunion du groupe de travail des inspecteurs BPF/ BPD de l'EMA

- ◆ Atelier EMA concernant les locaux dédiés le 30 septembre 2013
- ◆ Atelier EMA concernant le QbD les 28 et 29 janvier 2014



## 4 – Retour sur la 71ème réunion du groupe de travail des inspecteurs BPF/ BPD de l'EMA

### Discussion

Les représentants de l'industrie ont fait part de leur inquiétude relative à la révision de l'annexe 16 (toujours en consultation publique) pour laquelle ils leur apparaît d'une part un accroissement sensible des responsabilités de la « Qualified Person » et d'autre part un manque de cohérence entre les différents documents traitant de ces responsabilités (nouveau chapitre 2 du guide des BPF, « QP declaration » et révision de l'annexe 16).

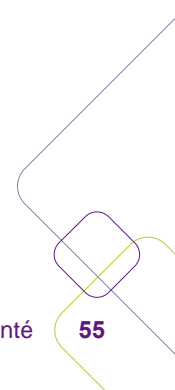
L'ANSM a bien pris acte de ces préoccupations et deux niveaux d'action ont été proposés :

\* intervention au niveau de l'EMA via la réunion « interested parties » lors du prochain groupe de travail des inspecteurs BPF/ BPD de l'EMA : LEEM pilote avec partage des commentaires adressés par la LEEM à la Commission européenne concernant l'annexe 16

\* réunion d'un sous-groupe du GT 4 à l'ANSM avant fin octobre 2013 pour présenter la position LEEM : ANSM pilote.



# Retour sur la mise en œuvre de la FMD







## FMD : point de situation de la part de l'ANSM

### TELE-ENREGISTREMENT DES OPERATEURS MATIERES PREMIERES

- ◆ Portail opérationnel depuis le 29 avril 2013
- ◆ Au 26 septembre 2013 :
  - env. 200 télé-enregistrements validés et envoyés à l'ANSM
  - Délai moyen d'évaluation des dossiers env. 45 jours
- ◆ Lien page internet <http://ansm.sante.fr/Activites/Matieres-premieres-a-usage-pharmaceutique-MPUP/>
  - Portail <http://icvdg.ansm.sante.fr/>
  - Documents support disponibles (guide et FAQ) dernières MAJ 03 juin 2013
- ◆ Version 2.0 du portail en cours de finalisation
  - Evolutions : gestion de comptes, rechargement des données saisies, amélioration ergonomie, détail des procédés selon format EMA
  - Mise en production prévue en octobre avec reprise des données validées et envoyées à l'ANSM sous version 1.0
  - Pas de reprise des données en cours de saisie



## FMD : point de situation de la part de l'ANSM

### Importation des substances actives

- ◆ 4 pays listés par la Commission
  - Suisse, Australie, USA et Japon
- ◆ Confirmations écrites (W-C)
  - ❖ Inde : env. 250 W-C émises, dont 5 sites reconnus NC suite à inspection EU.
  - ❖ Chine : nombre de W-C non communiqué. Emission moins rapide que l'Inde, néanmoins 59 sites inspectés couvrant 188 SA.
- ◆ Exemption prévue à l'Art. R5138-9 du CSP
  - 8 EM, dont la France, ont notifié à la Commission l'usage potentiel de l'exemption
  - Moins de 10 sollicitations reçues par l'ANSM depuis juillet 2013
  - Aucune exemption accordée à ce stade par l'ANSM après étude des dossiers individuels soumis.
  - Niveau d'appropriation des règles d'éligibilité à l'exemption à renforcer par les utilisateurs en aval



## FMD : point de situation de la part de l'ANSM Importation des substances actives

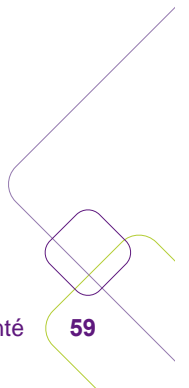
- ◆ Logigramme HMA concernant la conduite à tenir en l'absence de W-C : <http://www.hma.eu/43.html>
- ◆ Lien ANSM : <http://ansm.sante.fr/Activites/Matieres-premieres-a-usage-pharmaceutique-MPUP>



Adobe Acrobat  
Document



# Réunion d'information sur les évolutions dans le domaine de l'inspection





## 6 – Réunion du 25 octobre 2013 organisée par la DI

- ◆ Lieu : salle Laroque au ministère chargé de la santé.
- ◆ Horaire : de 9h à 13h30.
- ◆ Invitation gratuite.
- ◆ Complet.

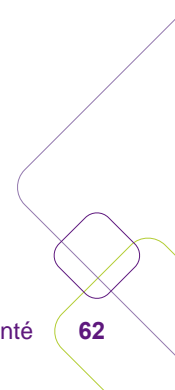


## 6 – Réunion du 25 octobre 2013 organisée par la DI

- **Actualités réglementaires**
  - **Mise en œuvre de la directive 2011/62/UE concernant l'importation des substances actives**
  - **Autres dispositions de la directive 2011/62/UE et points divers :** enregistrement des courtiers, nouveau format d'autorisation d'ouverture pour les fabricants/importateurs de médicaments, falsification, etc.
- **Les bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage humain : Les principales évolutions**
- **Distribution en gros des médicaments :** BPDG, nouveau format d'autorisation d'ouverture et de certificat de bonnes pratiques, décret rupture
- **L'inspection des établissements pharmaceutiques**
  - **Point d'actualité :** nouveau format de rapport, programmation selon le risque, thématiques d'inspection, etc.
  - **Retour sur les principaux points soulevés lors des inspections**
- **Documents et aides disponibles sur le site internet de l'ANSM**



## 7 – Les missions 2013-2014 du groupe qualité du Leem





## 8 – Discussion libre

Les représentants de l'industrie ont souhaité évoqué les points suivants :

- Nécessité de maintenir un dialogue entre industrie et ANSM pour échanger sur les pratiques professionnelles. L'ANSM a indiqué qu'elle avait besoin des retours des industriels pour une amélioration continue de la qualité des substances actives et des médicaments. [Action conjointe LEEM et ANSM pour l'organisation de rencontres ad hoc sur des thématiques précises.](#)
- L'industrie a besoin d'avoir un retour d'information de l'ANSM sur les établissements qui font l'objet de mesures prises au regard de non conformités aux BPF. Une plus grande transparence est nécessaire sur ce point de la part de l'ANSM. [Action : LEEM envisage de saisir le DG de l'ANSM sur cette thématique.](#)
- L'industrie souligne une nouvelle fois les différences d'interprétation des BPF européennes entre les Etats membres de l'Union. De nouveau, l'ANSM explique que seule une action auprès de la Commission européenne et de l'EMA (sur la base d'exemples concrets) peut améliorer le processus d'harmonisation de la mise en œuvre des BPF. [Action : LEEM.](#)





# Dates des prochaines réunions

\* Prochaines réunions du GT 4 :

- ✓ 6 décembre 2013 de 10h à 13h.
- ✓ 7 mars 2014 de 10h à 13h (à confirmer le 6 décembre 2013).
- ✓ 30 mai 2014 de 10h à 13h (à confirmer le 6 décembre 2013).