

2^{ème} rencontre avec les PME innovant dans le domaine de la santé

Inspections : retour d'expériences 19 novembre 2008

*Agence française
de sécurité sanitaire
des produits de santé*



Direction de l'Inspection et des Etablissements

Département Inspection des Produits Pharmaceutiques et
Cosmétiques / Unité des Médicaments Biologiques

Département Inspection des Essais Cliniques et non Cliniques /
Unité des Essais de Laboratoire

- **Unité Inspection Médicaments Biologiques**
 - Marie-Thérèse Duffour, inspecteur
 - Françoise Falhun, Chef d'Unité
 - Produits inspectés : vaccins, allergènes, médicaments dérivés du sang, protéines recombinantes/anticorps monoclonaux, produits de thérapie génique, produits thérapeutiques annexes
- **Unité Inspection des Essais de Laboratoire**
 - Dominique Abdon, Chef d'Unité
 - Inspection des installations et des essais de sécurité non cliniques réalisés, devant être BPL, sur médicament/produit cosmétique (toxicité générale, toxicité de reproduction, pharmacologie de sécurité, mutagénèse, cancérogénèse, toxicocinétique, bioanalyse, phototoxicité, immunotoxicité)

- **Ecart critique**

Ecart qui a provoqué ou entraîne un risque important de fabriquer un produit nocif pour le patient ; met en cause l'organisation de l'installation ou la fiabilité/intégrité des données (nombre important d'études BPL).

- **Ecart majeur**

Ecart non critique, qui a entraîné ou peut entraîner la fabrication d'un produit non conforme ou qui indique une déviatiion majeure par rapport aux bonnes pratiques ; met en cause l'organisation de l'installation ou la fiabilité/intégrité des données (petit nombre d'études BPL).

- **Ecart autre**

Ecart qui ne peut être classé comme critique ou majeur mais qui indique une déviation par rapport aux bonnes pratiques.

- **Remarque**

Ecart aux référentiels en vigueur relevé lorsque les dispositions évoquées ne sont pas encore en place ; ou qui ne peut être relié aux BPL.

⇒ **Principes communs mais textes applicables différents suivant les établissements et les produits**

Déviations en inspection médicaments biologiques (1)



- **Bilan sur 10 inspections 2006-2008**

- **10 PME :**

- 6 produisant uniquement des médicaments expérimentaux ou préparations de thérapie génique en essai clinique
- 3 produisant des PTA
- 1 produisant un médicament avec AMM et des dispositifs médicaux

- **≈ 200 écarts/remarques**

dont 10 écarts majeurs

⇒ ≈ 5% écarts majeurs

Déviations en inspection médicaments biologiques (2)

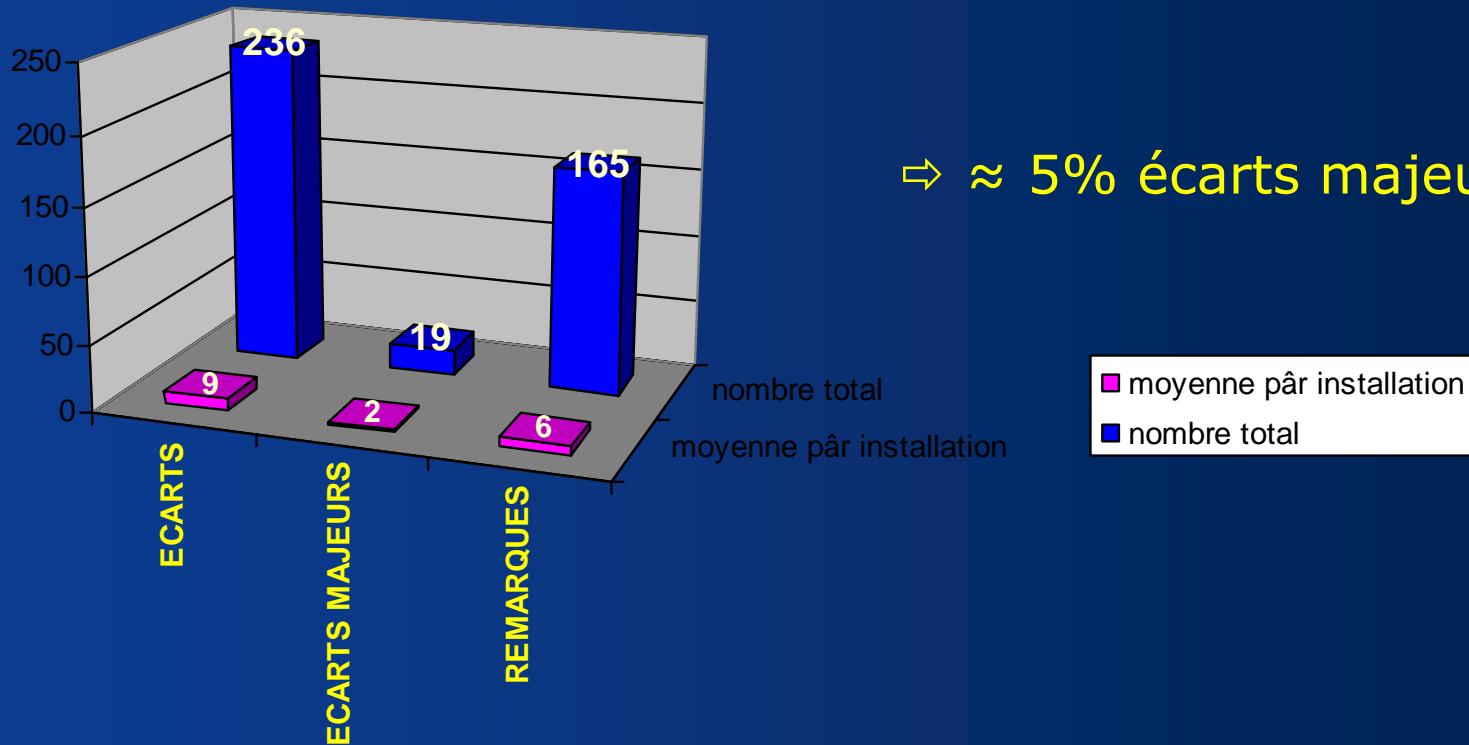


Type de déviation	Nb déviations	Nb PME
• Documentation Qualité	22	6/10
• Contrôles environnementaux	14	9/10
• Manquants/inadéquats	10	
• Procédure/analyse tendance	4	
• Sous-traitance	13	8/10
• Contrats/cahiers des charges	8	
• Audits externes	5	
• Formation	12	8/10
• ZAC (conception, qualification)	9	3/10
• Qualification des équipements	8	5/10
• Péremption des réactifs/validation	7	5/10
• Media fill tests	6	5/10
• Validation nettoyage/décontamination	6	4/10
• Fiches de fonction	6	5/10
• Rôle du PR	6	4/10
• Filtration stérilisante	5	3/10

Déviations en inspection essais de laboratoire -- BPL (1)



• Bilan sur 25 inspections 2007-2008



⇒ ≈ 5% écarts majeurs

Déviations en inspection essais de laboratoire -- BPL (2)



Type de déviation

Nb déviations

• Vérification d'études de sécurité	
• Plan d'étude	17
• Conduite d'étude	31
• Rapport de l'étude	25
<hr/>	
• Qualification des équipements	45
<hr/>	
• Rôles et responsabilités	22
• Modes opératoires normalisés	18
• Assurance Qualité	11
<hr/>	
• Animaux, cultures cellulaires	11
• Systèmes informatisés	10
• Caractérisation du produit à tester	10

● Déviations :

- procédures manquantes ou pas à jour, documentation incomplète ou mal renseignée
- Pas de traçabilité des études
- Risque de perte d'information
- Risque de modification du procédé de fabrication ou des méthodes de contrôle au cours du temps
- Risque de confusion entre produits
- Études non reconstituables (perte de données)

⇒ **Lots non comparables**
Résultats d'études non cliniques et cliniques ininterprétables
Refus de l'étude ou Q/R lors de la demande d'AMM

Les impacts des déviations – Sous-traitance



● Déviations :

- contrats/cahiers des charges absents ou imprécis
- audits externes absents ou sans périodicité ni planning définis

- Choix d'un fournisseur ou sous-traitant inadapté (ex : fabrication principe actif/produit fini)
- Risque de ne pas obtenir un produit de la qualité requise (ex : conformité pharmacopée, péremption)
- Risque de mauvaise compréhension entre les 2 parties sur la prestation

⇒ **Produit ou service inadapté aux besoins
Retard dans le développement du produit**

- **Déviations :**

- absence de formation ou d'évaluation des formations
 - Personnel insuffisamment qualifié
-
- Procédures mal comprises, mal appliquées
 - Etudes à refaire
 - Risque de fabrication d'un produit non conforme
- ⇒ **Retard dans le développement du produit**

Les impacts des déviations – Assurance de stérilité



- **Déviations (produits avec procédé aseptique) :**
 - contrôles environnementaux particulières/ microbiologiques manquants ou inadéquats, procédures ou analyses de tendance absentes ou incomplètes
 - ZAC : problèmes de conception ou qualification
 - MFT : conditions de réalisation inadaptées
 - filtration stérilisante : biocharge, validation et test d'intégrité des filtres
- Risque de produit contaminé
- Le test de stérilité n'est pas suffisant !
- La validation des procédés de stérilisation est obligatoire pour les médicaments expérimentaux comme pour les médicaments avec AMM

⇒ **Risque pour la santé des patients**

- ⇒ **Résultats non fiables , même sans le savoir**
- ⇒ **Délais allongés car projet mal anticipé / préparé / choix inadapté du sous-traitant**
- ⇒ **Dossier (d'AMM ou de demande d'essai clinique) non recevable**

Anticiper les problèmes !



● **Documentation qualité :**

- impliquer les opérateurs dans la rédaction des documents
- circuit de relecture
- audits

● **Sous-traitance :**

- choisir des sous-traitants ayant des certificats BPF pour la prestation demandée (substance active, produit fini)
- choisir des sous-traitants reconnus conformes aux BPL
- auditer les sous-traitants, en se faisant aider si nécessaire
- ne pas se baser uniquement sur le fait que l'Afssaps inspecte !

● **Assurance de stérilité :**

- faire appel à des experts du médicament stérile pour la conception des locaux
- former le personnel à la fabrication de médicaments stériles et aux contrôles environnementaux (responsables et opérateurs)

Quelques liens utiles



- **Site internet Afssaps** <http://afssaps.sante.fr>
 - Bonnes pratiques (fabrication des substances actives, BPF, BPL)
 - Dossiers d'ouverture et de modification, états des lieux, fiches techniques, questions/réponses, dossier de demande d'AMM
- **Site Légifrance** <http://www.legifrance.gouv.fr/>
 - Code de la Santé Publique, lois, décrets et arrêtés
- **Pharmacopée Européenne** <http://www.edqm.eu>
- **Site du PIC/S** <http://www.picscheme.org>
 - Guides et recommandations
- **Site de la Commission Européenne**
 - http://ec.europa.eu/entreprise/pharmaceuticals/pharmacos/new_en.htm (nouveau et enquêtes publiques médicaments)
 - http://ec.europa.eu/entreprise/chemicals/legislation/glp/index_en.htm (BPL)