



Position de l'Anses-ANMV sur le contrôle individuel des médicaments vétérinaires à usage parentéral

Version 2 du 25 septembre 2020, annule et remplace la version 1 d'octobre 2014.

Préambule

« Après la répartition, les produits à usage parentéral subissent un contrôle individuel destiné à détecter tout corps étranger ou autre défaut. Lorsque ce contrôle est effectué visuellement, il est fait dans des conditions appropriées de lumière et d'arrière-plan préalablement déterminées. [...] »
BPF annexe 1 item 124

Cette obligation, fondée sur le point 124 de la LDP1 des BPF et la Pharmacopée Européenne (Préparations parentérales 0520 et Contamination particulière 20920), est motivée par la nécessité de rejeter les unités non conformes (telles que celles présentant des fissures, des bouchons défectueux, des capsulages incomplets, des fuites, des défauts du lyophilisat, des contenants insuffisamment remplis, etc...) qui présentent un risque pour la qualité, l'intégrité et la stérilité du produit. Une telle inspection permet également de minimiser l'introduction non intentionnelle de particules visibles chez les patients ou les animaux lors de l'administration de produits parentéraux. Par précaution, la volonté de détecter ces particules visibles dont l'apparition est aléatoire et peu fréquente, a conduit à l'attente actuelle que chaque unité finie de produits parentéraux à usage vétérinaire et humain soit inspectée (« inspection à 100% »).

Toutefois, la mise en œuvre de cette exigence dans le domaine vétérinaire peut, dans certains cas, nécessiter des adaptations inhérentes aux situations suivantes :

- Du fait de ses caractéristiques intrinsèques (détection probabiliste), le test de recherche des particules visibles ne constitue pas une garantie absolue d'obtention de produits sans particules en fin du processus de fabrication et de contrôle. En effet, la détection des particules visibles dépend de nombreux facteurs (condition d'inspection, luminosité, temps, opérateur...). A titre d'illustration, dans le domaine vétérinaire¹, la mise en œuvre de ce test en cours de production peut être notamment limitée ou altérée par la nature intrinsèque du contenant (contenant opaque, coloré ou non transparent), par la nature du produit lui-même (couleur foncée, produit lactescent, solution opalescente ou trouble, émulsion, suspension, liquide contenant des particules inhérentes (produit immunologique ou de thérapie cellulaire), poudre et lyophilisat, produit congelé...) ou par les deux combinés. Il est alors commun de parler de produit difficilement inspectable. Dans ces situations où la mise en œuvre du test est réduite voire impossible, l'objectif « pratiquement exempt de particule » vers lequel il faut néanmoins tendre ne peut reposer que sur un programme préalable, robuste et complet de prévention, de contrôle et de surveillance des particules tout au long du cycle de vie du produit chez le fabricant. D'autant que la présence de telles particules, bien qu'en général aléatoire, peut être la manifestation d'un problème systématique qu'il est nécessaire de prévenir, d'investiguer, de corriger et de surveiller au travers d'un tel programme.
- Le risque potentiel associé à l'injection de médicaments contenant des particules est différent entre l'Homme et l'animal. L'application du test de recherche des particules visibles aux médicaments vétérinaires parentéraux repose principalement sur des données issues d'études in vitro, quelques études animales, des extrapolations à partir de cas cliniques humains,

¹ En 2019, sur 102 millions d'unités de produits parentéraux vétérinaires fabriqués par les 6 plus grands fabricants français, 65% sont classés comme produits difficilement inspectables avec la répartition suivante: suspensions 44,3%, lyophilisats 42,4%, récipient en plastique non transparent 6%, liquides avec particules intrinsèques / solution opalescente 4,8%, produits congelés 1,9%, récipient coloré 0,4%. (Communication interne – Syndicat de l'industrie du médicament et diagnostic vétérinaires (SIMV) 2020)

quelques études observationnelles sur l'homme et, surtout, sur le principe de précaution. (Langille 2013, Stan Bukofzer 2015, Ayres 2018)². La survenue d'effets cliniques sur l'animal à la suite de l'administration de particules par voie parentérale n'a pas été confirmée, sauf dans des circonstances très inhabituelles et expérimentales telles que celles où les animaux recevaient des solutions contenant des niveaux très élevés de particules sous-visibles (microsphères). Par ailleurs, lorsqu'il existe, ce risque lié à l'injection de particules dépend de la présence concomitante d'un certain nombre de facteurs, notamment de la voie d'administration utilisée, de la taille et de la forme des particules, du nombre de particules injectées, de la composition des particules et de la population animale cible (c.-à-d. état de santé/morbidité, sexe, espèce).

- Dans un contexte où la valeur marchande de l'industrie européenne des médicaments vétérinaires correspond à environ 3% de celle de l'industrie pharmaceutique humaine, certaines exigences susceptibles d'engendrer des coûts et du temps de production et de contrôle importants, associées à des avantages faibles et peu d'amélioration significative de la qualité, de la sécurité ou de l'efficacité, peuvent impacter à terme la disponibilité des médicaments vétérinaires³ dans l'Union Européenne et au final, constituer une menace réelle pour la santé et le bien-être des animaux ainsi que pour la sécurité des consommateurs⁴.

Par ailleurs, la revue des cas de pharmacovigilance déclarés à l'Anses-ANMV à cette date, montre une incidence nulle d'effet indésirable pouvant être relié à l'injection de particule visible chez l'animal.

Au regard de ce constat, et dans la mesure où elles répondent aux principes de management de la qualité et de gestion des risques qualité ainsi qu'aux attentes des BPF, l'Anses-ANMV considère qu'il est possible d'envisager d'autres méthodes de gestion du risque de contamination des produits parentéraux vétérinaires par des particules visibles.

Position de l'Anses-ANMV

1) Méthode de référence

L'Anses-ANMV considère qu'un établissement qui assure en ligne un contrôle visuel d'aspect, complété d'un contrôle de détection particulière à 100% des unités produites satisfait aux recommandations du point 124 de la LDP1 des BPF.

Le poste de contrôle particulière, quand il est manuel ou semi-automatique, respecte les recommandations de la Pharmacopée Européenne. Il est occupé par du personnel formé et habilité. Le contrôle automatique est assuré par du matériel qualifié selon des procédures validées. Les contrôles peuvent être organisés en ligne ou être déportés.

L'ensemble des données des contrôles fait l'objet d'enregistrements analysés et évalués.

Par ailleurs, dans le cadre du projet de reconnaissance mutuelle entre l'Europe et la US FDA/CVM, l'Anses-ANMV rappelle que les lots de médicaments vétérinaires parentéraux fabriqués en France et à destination du marché américain doivent être conformes aux exigences des CGMP et de l'USP. Par conséquent, la méthode alternative proposée ci-dessous ne peut être utilisée pour ces produits.

² Ayres, John D. «Conducting Clinical Risk Assessments for Visible Particulate Matter in Parenteral Preparations.» PDA J Pharm Sci and Tech 72 (2018): 626-639.

Stan Bukofzer, John Ayres, Anna Chavez, and al. «Industry Perspective on the Medical Risk of Visible Particles in Injectable Drug Products.» PDA J Pharm Sci and Tech 69, n° 1 (2015): 123-139.

Langille, SE. «Particulate matter in injectable drug products.» PDA J Pharm Sci Technol 67, n° (3) (2013): 186–200.

³ Pour rappel, en 2020, parmi les 3000 produits vétérinaires actuellement autorisés en France qui couvrent environ 90% de l'ensemble des médicaments vétérinaires autorisés en Europe, un tiers sont des produits parentéraux (993/2948 dossiers d'autorisation de mise sur le marché - Anses 2020). A titre de comparaison, les produits parentéraux représentent 1/5 (2878/15112) des produits à usage humain autorisés en France (ANSM, HAS et UNICAM 2020). Ainsi, mécaniquement, les exigences sur les produits parentéraux ont un impact plus substantiel sur le secteur vétérinaire que sur le secteur humain.

⁴ EMA. «European medicines agencies network strategy to 2025 - Protecting public health at a time of rapid change.» EMA/321483/2020. Amsterdam, 3 July 2020. 46p.

2) Méthode alternative

Attendu qu'en préambule aux bonnes pratiques de fabrication du médicament, il est énoncé :

« Il est admis que d'autres méthodes que celles décrites dans ce guide sont en mesure de répondre aux principes d'assurance de la qualité. Ce guide ne doit en aucune façon freiner l'évolution des technologies ou empêcher l'émergence de nouvelles techniques ou de nouveaux concepts à condition qu'ils aient été validés et qu'ils procurent un niveau de garantie au moins équivalent à celui prévu dans ce guide. »

L'Anses-ANMV considère qu'il est possible pour un fabricant de déroger à l'application stricte du contrôle particulière individuel des unités de médicaments vétérinaires à usage parentéral produites, si et seulement si les conditions de prévention et de contrôle alternatives mises en œuvre offrent toutes les garanties de sécurité attendues par les recommandations du point 124 de la LDP1 des BPF:

A cette fin, le responsable pharmaceutique du site de fabrication qui souhaite mettre en œuvre la méthode alternative en informe préalablement l'Anses-ANMV par courrier.

Par ailleurs, il réalise un bilan récapitulatif des informations sur les produits concernés, les nombres de lots associés et les pays de destination :

- qu'il transmet immédiatement à l'Anses-ANMV sur demande ;
- qu'il incorpore dans l'état des établissements adressé sous format électronique à l'Anses-ANMV au plus tard le 31 mars de l'année suivant l'année civile sur laquelle il porte.

La mise en œuvre de la méthode alternative repose sur des mesures préventives et sur des mesures de contrôle a posteriori. Cette approche doit être justifiée préalablement par une évaluation des risques pour le produit prenant en compte notamment le type de produit (solution, lyophilisat...), la capacité/incapacité à tester visuellement les particules sur le produit final (en condition normale, tests spécifiques, tests destructifs...), les types de particules prévus/potentiels (particules extrinsèques, intrinsèques ou inhérentes au produit), les populations animales cibles (animal sain, débilité, espèces sensibles...), la voie d'administration du produit (SC, IM, IV...) et toutes informations contextuelles et données pertinentes (historique, analyse des tendances, données de pharmacovigilance, déviations, OOS...).

a) Mesures préventives :

Le risque de génération des particules lors du procédé de fabrication et de présence dans le produit final est évité ou du moins réduit au préalable par une démarche validée de conception et de prévention des contaminations sur les sources principales à l'origine de leur survenue (composants du produit, divers procédés de fabrication, ainsi que les matériaux utilisés pour le conditionnement et l'administration).

Ce processus de réduction des taux de particules dans les produits pourra également se baser sur une méthodologie proposée par l'ICHQ9 appliquée notamment aux étapes de définition des cahiers des charges (matières premières, contenants, équipements...), de contrôle du changement et des plans de maintenance.

b) Mesures de contrôle a posteriori :

Les mesures de contrôle a posteriori comprennent l'ensemble des mesures suivantes :

- Un contrôle visuel réalisé sur l'ensemble du lot pendant les étapes de production : -
 - Permettant de détecter et de supprimer de potentiels défauts d'aspect du contenant (capsule, bouchon, flacon...) et du contenu (couleur, flacon vide ou partiellement rempli, aspect...).
 - Les résultats de ce contrôle visuel, qui peut être effectué à différents moments de la production (répartition, capsulage ou préalablement au conditionnement secondaire), sont enregistrés et évalués.

- Un contrôle statistique méthodique de la contamination particulière visible :
 - Dont les conditions d'observation au poste de contrôle sont définies dans la monographie 20920 (contamination particulière : particules visibles) de la Ph. Eur.
 - Fondé sur une analyse de risque préalable des défauts rencontrés et de leurs principales causes assignables réalisée selon une ou des méthodologies conseillées par l'ICH Q9. Cette analyse de risque permet d'identifier les principaux défauts rencontrés, leurs causes assignables, leurs occurrences et gravités respectives. Pour cela, elle s'appuie sur les connaissances issues notamment de l'historique des contrôles qualité, des contrôles en production, du suivi des réclamations clients, du suivi de la pharmacovigilance, et des actions correctives réalisées sur les lots (appelé « mirage curatif »). Il est attendu que des niveaux de contrôle pour la détection des défauts identifiés et des mesures de prévention de présence de particules soient établis afin de réduire voire supprimer les sources de particules sur l'étendue du procédé (MP, AC, process).
 - Débouchant sur l'établissement de procédures d'échantillonnage et de contrôle statistique adaptées au sens de la norme ISO 2859 (Règles d'échantillonnage pour les contrôles par attributs). A partir des éléments factuels identifiés dans la phase préalable et de leur évaluation, des spécifications et des limites par type de produit et par criticité des défauts sont définies (mineure, majeure, critique) : des niveaux de qualité acceptable (NQA au sens de la norme ISO 2859) sont établis pour chaque niveau de criticité de défaut. Une réévaluation périodique de ces limites est recommandée pour tenir compte des améliorations attendues du processus et / ou des fluctuations normales de la ligne de base du processus.
 - Dans tous les cas, si le lot présente des non-conformités (i.e. la fréquence des défauts supérieure aux NQA au sens de la norme ISO 2859) suite au contrôle statistique en production, une enquête est déclenchée afin d'analyser les causes principales et d'adapter si nécessaire les mesures préventives ou/et les mesures de contrôle (ex : contrôle sur un effectif d'échantillons plus important à envisager). A l'issue de l'enquête, il peut être envisagé une inspection de l'ensemble du lot ou une inspection supplémentaire sur d'autres lots (contrôle renforcé au sens de la norme ISO 2859). Dans tous les cas, la décision est dûment justifiée par le responsable pharmaceutique.

En parallèle de ces deux dispositions incontournables, le recours à des mesures complémentaires permettant d'améliorer la technique d'inspection peut également être envisagé, par exemple, par l'utilisation d'une intensité lumineuse supérieure à 3750 lux ou un temps d'inspection par récipient supérieur à 5 s pour les gros volumes. Si le récipient ou le produit fait obstacle à l'inspection, d'autres méthodes de détection de particule visible peuvent être employées en complément dans la mesure où elles répondent aux principes d'assurance qualité et aux attentes des BPF. Il peut par exemple être envisagé d'en transférer le contenu dans un récipient transparent plus adapté ou de diluer le produit avec de l'eau exempte de particules visibles ou un autre diluant approprié. Compte tenu de son caractère destructif, le recours à ce type de mesure est cependant limité au contrôle qualité sur un effectif d'échantillons représentatifs qui peut être de l'ordre de 10-20 unités.

c) Traçabilité-surveillance

Les événements à l'origine de contaminations particulières des préparations parentérales (problèmes de casse en ligne, de particules de verre détectées dans les récipients...) sont enregistrés, traités et intégrés dans les revues qualité des produits (déviation, réclamation...), ainsi que les actions correctives et préventives prises.

Les résultats des contrôles individuels réalisés par la méthode alternative sont suivis en tendance. Toute tendance anormale significative fait l'objet d'investigation.

Références

- BPF françaises LDP1 point 124. -
Pharmacopée Européenne
 - Préparations parentérales (Pharm. Europ. 04/2015:0520)
 - Contamination particulière visible (Pharm. Europ. 01/2020:20920).
 - Contamination particulière non visible (Pharm. Europ. 04/2011:20919)