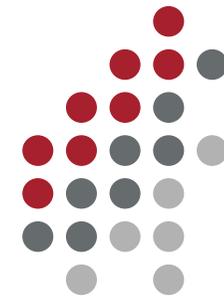


Dr Catherine Lambert, Dr Jean-Michel Sapin
ANSES/ANMV
OIE Collaborating Centre on Veterinary medicinal products
BP 90203 - 35302 FOUGERES CEDEX, France
catherine.lambert@anses.fr; jean-michel.sapin@anses.fr



Systeme d'inspection – Plan de surveillance – Contrôle de la distribution des vaccins – Contrefaçons

Séminaire des points focaux nationaux de l'OIE pour les produits vétérinaires
6-8 décembre 2011



Plan de la présentation

- ❑ 1^{ère} partie : activités et systèmes d'inspection
- ❑ 2^{ème} partie : plan de surveillance des vaccins
- ❑ 3^{ème} partie : contrôle de la distribution des vaccins
- ❑ 4^{ème} partie : contrefaçons

1ère partie : activités et systèmes d'inspection

1. Principe général

- Fabrication et distribution des médicaments vétérinaires, y compris les vaccins doivent se faire **dans des établissements autorisés et régulièrement inspectés**
- **Qu'est ce qu'une inspection:**
*un examen soigneux qui permet de **contrôler**, de **surveiller** et de **vérifier** les locaux et les conditions de fabrication et de distribution des médicaments*
 - *Types d'inspections: **documentaire ou sur site, programmées ou inopinées***

1ère partie : activités et systèmes d'inspection

2. Les référentiels d'inspection pour les fabrications

- **Pourquoi faire ?**

La certification selon le référentiel des **Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF)** permet de s'assurer:

- * que les vaccins sont fabriqués dans un système qualité,
- * avec des responsables désignés

qui **s'engagent sur la conformité de leurs fabrications par rapport aux exigences des dossiers d'AMM et du référentiel**

- **Pourquoi l'analyse des produits n'est pas suffisante ?**

On ne peut pas analyser tous les produits individuellement;

L'analyse ne permet pas d'identifier quelle erreur a été commise au cours de la fabrication, ou la nature d'une contamination.

1^{ère} partie : activités et systèmes d'inspection

2. Les référentiels d'inspection pour les fabrications :

2.1. Liste des guides

- Les différents guides des BPF des médicaments vétérinaires (UE / PIC/S)
- L'annexe 5 des BPF européennes qui traite spécifiquement de la production des produits immunologiques à usage vétérinaire
- L'annexe 1 des BPF européennes qui traite spécifiquement de la fabrication des produits stériles / injectables
- Les monographies de l'OIE contenues dans le « manuel de diagnostic, tests et vaccins pour les animaux terrestres »
- Les dossiers d'AMM avec les méthodes de production et de contrôle

1^{ère} partie : activités et systèmes d'inspection

2. Les référentiels d'inspection pour les fabrications :

2.2. choix du référentiel

- Les exigences des BPF européennes pour la fabrication des vaccins sont très complexes, notamment en termes de locaux de fabrication qui doivent associer **normes de confinement** et normes de fabrication des **produits injectables** ; en conséquence leur coût de production est élevé
- D'autres pays comme les USA ont fait des choix technologiques différents et moins onéreux (BPF non obligatoires, et contrôles par l'USDA au lieu de la FDA)
- Les vaccins achetés sur les marchés internationaux devront satisfaire aux exigences fixées par le pays importateur en termes d'AMM et de normes de fabrication.

1^{ère} partie : activités et systèmes d'inspection

3. Les référentiels d'inspection pour la distribution

- Un guide des **Bonnes Pratiques de distribution (BPD)** pour les médicaments vétérinaires est publié en France (arrêté du 21 avril 2005)
- Des guides internationaux sont en cours de rédaction au niveau européen et sous l'égide de la PIC/S mais ne s'adressent, pour le moment, qu'au médicament humain
- En pratique il n'y a aucune différence dans les modalités de distribution en gros, entre les MV et le médicament à usage humain

1^{ère} partie : activités et systèmes d'inspection

4. Les référentiels d'inspection pour les importations

- L'importation est une opération charnière entre la fabrication et la distribution ; les exigences sont généralement définies par voie réglementaire et les responsabilités de chaque partie par voie contractuelle.
- **Il n'existe pas de référentiel spécifique pour « les bonnes pratiques d'importation »** ; les risques pour les produits sont inhérents aux conditions de stockage / transport / réception, notamment la durée et la température. Les inspecteurs se réfèrent aux articles des guides BPF et BPD.
- L'inspection concernera les aspects réglementaires (conformité à l'autorisation d'importation, présence des certificats requis, etc.) ainsi que les aspects physiques (état de la marchandise, respect des conditions de conservation des produits, etc.)
- Si nécessaire, un contrôle analytique complet pour la libération peut être exigée (exemple: c'est le cas pour l'importation en Europe de médicaments fabriqués dans un pays-tiers sans ARM)

1^{ère} partie : activités et systèmes d'inspection

5. Réalisation des inspections

- Les inspections sont conduites en routine ou ponctuellement et concernent :
 - les locaux, le personnel, le système d'AQ, les méthodes de production et de contrôles analytiques pour la fabrication (tous les 2 ans en général)
 - la documentation réglementaire, l'état des produits et les conditions de transport pour les importations (inspection systématique)
 - les locaux, le personnel et le système d'AQ pour la distribution (inspection tous les 2 à 3 ans).
- Elles sont conduites par des inspecteurs expérimentés ayant une bonne connaissance des pratiques industrielles, des BPF, des BPD et des méthodes d'inspection.

1^{ère} partie : activités et systèmes d'inspection

6. Sanctions

- Les inspections des sites de fabrication sont sanctionnées par une **certification BPF** émise par l'autorité qui a conduit l'inspection (validité de 3 ans maximum)
ou par un « certificat » de non-conformité qui entraîne une fermeture totale ou partielle de l'établissement ou une suspension des activités de fabrication.
- Les inspections des établissements de distribution sont sanctionnées par le maintien de l'autorisation d'ouverture,
ou par un retrait de l'autorisation d'ouverture en cas de non-conformité

Mise en place d'un système d'inspection

1. Organisation

Un système d'inspection comprend :

- Une **autorité institutionnelle de surveillance** désignée dans les textes réglementaires et investie des pouvoirs nécessaires
- Une **équipe d'inspecteurs formés** (environ 1 à 2 ans de formation pour les BPF et 6 mois pour les BPD) et **qualifiés** pour les inspections concernées
- Un **système administratif pour la gestion des établissements**, la planification des inspections, la certification

2. Assurance de la qualité

Les services d'inspection des établissements pharmaceutiques se doivent de répondre eux-mêmes à des règles d'assurance qualité garantissant l'harmonisation des décisions.

- Un seul référentiel décrit les exigences de fonctionnement des services officiels en charge des inspections BPF et BPD, il s'agit du « **Quality System Requirements for Pharmaceutical Inspectorate** » publié par la PIC/S et repris dans la compilation des procédures communautaires européennes.
- Ce référentiel et les questionnaires d'audits qui l'accompagnent sont utilisés pour évaluer l'équivalence des systèmes d'inspection des autorités nationales dans le cadre des ARM et des audits d'adhésion à la PIC/S.

3. Cas particulier de l'inspection des vaccins

3.1. Pré-requis

- Les vaccins doivent être de qualité suffisante et apporter les garanties minima concernant la sécurité, l'efficacité, et la conservation jusqu'à la date de péremption.
- Tous les vaccins devraient
 - disposer d'une AMM dans la zone de distribution ou, a minima, dans le pays d'origine,
 - provenir d'établissements certifiés BPF par une autorité compétente ou, a minima, répondant aux exigences de fabrication et de contrôles précisées dans les monographies de l'OIE.

3. Inspection des vaccins (suite)

3.2. La procédure d'inspection devrait être différente selon le pays d'origine des vaccins

Fabrication locale (généralement dans un laboratoire d'Etat)

Les inspections du laboratoire de production pourront être pilotées par l'autorité nationale ou au niveau d'une organisation inter-états

Fabrication dans un pays tiers

La procédure va dépendre de la confiance accordée au système d'inspection du pays où se trouve le laboratoire de production

1^{ère} partie : activités et systèmes d'inspection - Mise en place d'un système d'inspection

□ Fabrication dans un pays tiers (1)

- Soit l'autorité du pays importateur reconnaît les inspections conduites par le pays exportateur (ces inspections doivent couvrir la fabrication des produits concernés)

⇒ dans ce cas une copie du certificat BPF (inspection inférieure à 3 ans) sera exigée pour toute importation.

il est possible d'envisager une demande d'inspection ciblée sur les produits concernés.

Exemples d'autorités reconnues: autorité présentant des garanties concernant son système d'inspection ; par exemple, autorité d'un état européen, autorité membre de la PIC/S, etc.

1^{ère} partie : activités et systèmes d'inspection
- Mise en place d'un système d'inspection

□ Fabrication dans un pays tiers (2)

- Soit il n'y a **pas de reconnaissance** des certifications du pays où le vaccin est fabriqué :

- ⇒ Réaliser ou faire réaliser une inspection initiale
- ⇒ La reconduire de manière régulière (fréquence inférieure ou égale à 2 ans).

Exemple : vaccin fabriqué dans un pays ne présentant pas de garantie sur son système d'inspection

1^{ère} partie : activités et systèmes d'inspection
- Mise en place d'un système d'inspection

3. Inspection des vaccins :

3.3. Les contraintes

▪ **La mise en place et le maintien d'une équipe d'inspection :**

- *Formation initiale des inspecteurs longue et fastidieuse*
- *Nécessité de maintenir les compétences par de la formation continue et par un nombre d'inspections suffisant chaque année*
- *En pratique, l'entretien d'inspecteurs BPF au niveau national n'est pas envisageable pour un pays possédant moins de 10 établissements de fabrication*

Une solution envisageable:

- *Organisation inter-états de l'inspection*
- *Tout en conservant **la gestion administrative au niveau national***
- *Inspections BPF sous-traitées auprès d'une autre autorité*

Dans ce cas les inspecteurs rendent un rapport d'inspection avec des propositions de classement à l'autorité qui décide ou non d'accepter les produits fabriqués.

4. Contrôle des vaccins importés

La procédure de contrôle sera différente selon:

- **Le pays de provenance**
Confiance dans son système d'inspection (exemple membre PIC/S ou non)
- **Le(s) pays de transit éventuel(s) et la durée du transit**
Respect de la chaîne du froid, délai et conditions de stockage et de transport
- **La nature du produit**
Vaccins vivants ou inactivés, virulence du principe actif
- **L'historique, les cas de pharmacovigilance les non-conformités et les défauts qualité déjà enregistrés**

4. Contrôle des vaccins importés (suite)

- Selon l'analyse des risques, l'autorité compétente peut demander :
 - un contrôle analytique complet sur l'ensemble des tests de libération déposés dans le dossier d'AMM,
 - un contrôle analytique partiel (titre, humidité résiduelle...)
 - ou accepter une libération documentaire.

***Par exemple**, pour les importations dans l'UE, en provenance de pays tiers n'ayant pas d'ARM avec l'UE, un recontrôle complet est exigé à l'entrée sur le territoire avec une libération du lot par le responsable pharmaceutique de l'établissement importateur.*

Systeme d'inspection – Plan de surveillance – Contrôle de la distribution des vaccins - Contrefaçons

- ❑ 1^{ère} partie : systèmes d'inspection
- ❑ 2^{ème} partie : plan de surveillance des vaccins
- ❑ 3^{ème} partie : contrôle de la distribution des vaccins
- ❑ 4^{ème} partie : contrefaçons

- **Définition**

Un plan de surveillance regroupe l'ensemble des contrôles à réaliser sur les produits et sur les processus de fabrication et de distribution à partir des risques et défauts potentiels identifiés au préalable dans une analyse de risque.

1. L'analyse de risque

1.1. Théorie (cf. BPF annexe 20 et ICH Q9)

- ❖ **L'analyse du risque** est l'estimation du risque associé aux dangers identifiés.
- ❖ C'est le processus qualitatif ou quantitatif qui consiste à lier la probabilité de la survenue des dommages et leur gravité.
- ❖ Avec certains outils de gestion du risque, la capacité à détecter les dommages (détectabilité) prend également en compte l'estimation du risque.

1. L'analyse de risque

1.2. Un exemple de méthode d'analyse de risque

- **1^{ère} étape** : Identification de manière systématique des modes de défaillance potentiels concernant les vaccins et les processus liés (fabrication et distribution au sens large).
- **2^{ème} étape** : identification pour chaque mode de défaillance :
 - sa (ses) cause(s) ;
 - son indice de fréquence (classe d'occurrence) ;
 - ses effets ;
 - son indice de gravité (classe de sévérité) ;
 - les mesures mises en place pour détecter la défaillance ;
 - son indice de détection (classe de probabilité de détection).

(indice de fréquence) × (indice de gravité) × (indice de détection) = criticité.

La maîtrise du risque inclut la prise de décision visant à diminuer ou accepter des risques. L'objectif de la maîtrise du risque est de ramener le risque à un niveau acceptable. L'ampleur des efforts mis en œuvre pour la maîtrise du risque doit être proportionnelle à l'importance/criticité du risque. Le plan de surveillance émane de la maîtrise du risque

1. L'analyse de risque

1.3. Application à la distribution du vaccin

défaillances	causes possibles	effets	indice de fréquence	indice de gravité	indice de détectabilité	criticité actuelle	Action/décision pour la réduction du risque
Vaccins dangereux	Défaut qualité						Contrôle des vaccins à l'importation Contrôle des vaccins sur le marché Inspection des fabricants
	contaminations						Inspection des fabricants Contrôles analytiques
	Absence d'AMM						Autorisation à l'importation Contrôle du circuit de distribution
	Contrefaçon						
Vaccins inefficaces	Défaut qualité						Inspection des fabricants
	Mauvaise conservation						Inspection des distributeurs/importateurs Études de stabilité
	Absence d'AMM						
	Contrefaçon						

2. Les outils existants en UE

❖ Pharmacovigilance

❖ Libération officielle des vaccins

- Exemple de l'OCABR: « Official Control Authority Batch Release » : contrôle qualité en laboratoire officiel + documentaire(CQ + Documentaire)

2. Les outils existants en UE

❖ Plan de contrôle de la qualité des vaccins sur le marché

Le plan de contrôle s'appuie sur un réseau de laboratoires compétents.

- *Dans le cadre de la surveillance du marché (contrôles de routine, contrôles ciblés en lien avec la pharmacovigilance ou les défauts qualité),*
- *Chaque laboratoire est responsable de la réalisation des contrôles analytiques concernant les vaccins entrant dans son champ de compétence*

2. Les outils existants en UE

- ❖ Plan de surveillance des établissements pharmaceutiques et des acteurs du circuit du vaccin vétérinaire

Cf. 3^{ème} partie

- ❖ Obligation réglementaire de déclaration d'un défaut qualité constaté par le fabricant

3. Les cibles généralement identifiées

- **Les produits ayant un impact santé publique** : produits biologiques impliqués dans le contrôle des zoonoses
- **Les produits ayant un impact économique** : produits biologiques impliqués dans le contrôle des maladies réglementées
- **Les produits ayant un impact santé publique vétérinaire et environnemental** : vaccins vivants
- **Les produits ayant un impact environnemental** : vaccins recombinants
- **Les vaccins ou les produits ayant présenté des défauts qualité**

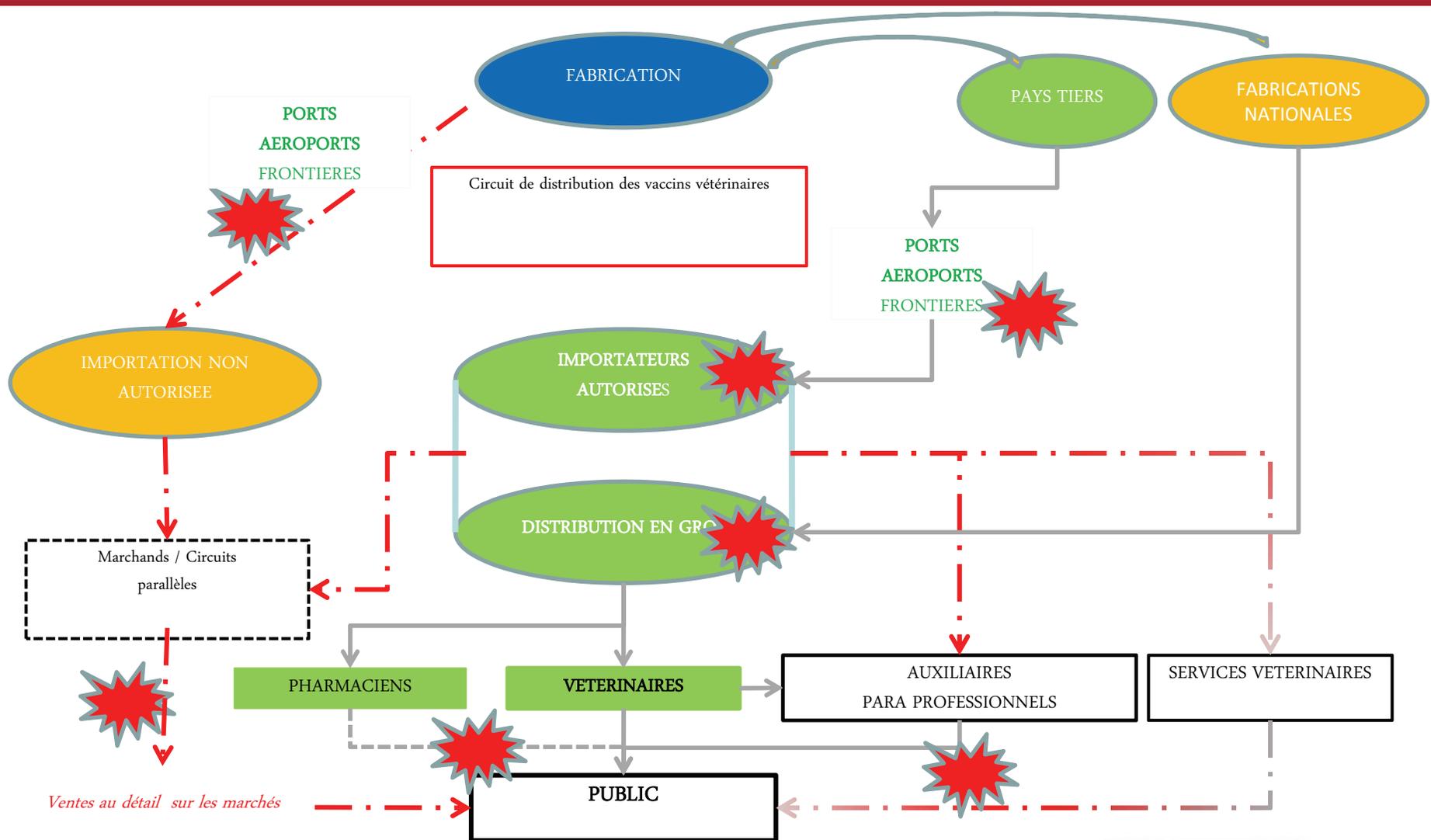
Système d'inspection – Plan de surveillance – Contrôle de la distribution des vaccins - Contrefaçons

- ❑ 1^{ère} partie : systèmes d'inspection
- ❑ 2^{ème} partie : plan de surveillance des vaccins
- ❑ 3^{ème} partie : contrôle de la distribution des vaccins
- ❑ 4^{ème} partie : contrefaçons

- ❑ **Les contrôles doivent s'effectuer en tout point du circuit officiel de distribution des vaccins :**
 - **Aux points d'entrée ou d'importation dans la zone ou dans le pays**
 - **Chez les grossistes**
 - **Chez les détaillants**

- ❑ **Les contrôles / recherches doivent s'effectuer dans l'ensemble de la filière pour détecter les entrées frauduleuses de vaccins**

3^{ème} partie : contrôle de la distribution des vaccins



Système d'inspection – Plan de surveillance – Contrôle de la distribution des vaccins - Contrefaçons

- ❑ 1^{ère} partie : systèmes d'inspection
- ❑ 2^{ème} partie : plan de surveillance des vaccins
- ❑ 3^{ème} partie : contrôle de la distribution des vaccins
- ❑ 4^{ème} partie : contrefaçons

1. Etat des lieux

1.1. En Europe

- Sources AFSSAPS/ médicaments humains. **Peu de données en vétérinaires**
- **Incidence globale** (zone euro / américaine) **en constante progression** (estimation de + 20 à 100 % par an)
- Plus de 4 millions de médicaments interceptés en 2007 contre 2,7 en 2006 en zone UE (+ 51 % après une première augmentation de + 384 %)
- Accroissement de 628 % entre 2005 et 2007 des saisies douanières communautaires

1.2. En France

- Peu de contrefaçons sensu stricto pour le médicament vétérinaire (pas de plaintes)

*Le problème: la **vente sur internet** hors de tout circuit réglementé, de médicaments illicites:*

** médicaments avec des principes actifs pharmaceutiques
(ex : anti-inflammatoires pour chevaux)*

** médicaments à base de plantes, minéraux, « alicament »*

2. Essai de définitions

- La contrefaçon se définit uniquement comme une **atteinte au droit de la propriété intellectuelle** (brevet, marque, dessin et modèle). Aucune définition normative spécifique pour la contrefaçon de médicaments en France / Europe
- Définition de l’OMS : **Un médicament de contrefaçon** est un médicament qui est **délibérément et frauduleusement étiqueté quant à son identification et/ou son origine**. La contrefaçon peut s’appliquer tant aux produits de marque qu’aux produits génériques et les produits de contrefaçon peuvent inclure des produits avec des ingrédients nocifs ou non, sans principe actif, avec un principe actif insuffisant ou avec un emballage de contrefaçon (OMS, 1992).

2. Essai de définitions

- Vers la notion de **falsification** (notion plus large) : la falsification de médicaments étend les actes couverts à ceux relevant d'une tromperie sur les qualités essentielles et la composition du médicament. En France, le code de la consommation parle de **produits falsifiés, altérés, corrompus ou toxiques**
- Situations à distinguer de la falsification : L'absence d'autorisation administrative (AMM), les produits présentant un défaut qualité, non conformes aux spécifications du dossier d'enregistrement et/ou aux BPF en vigueur (malfaçons intentionnelles ou non) ; on parle alors dans ces cas de vente de **produits illicites**

3. Les risques

- Les techniques numériques actuelles permettent de copier aisément tout type de packaging
- Plus les produits sont chers et largement diffusés, plus le trafic est intéressant financièrement !
- Les produits contrefaits sont le plus souvent inefficaces et dangereux

4. Les solutions

- Des **circuits d'approvisionnement les plus directs possibles** qui évitent les intermédiaires
- Des **contrôles analytiques à l'importation** pour les approvisionnements les moins sécurisés et sur les prélèvements de terrain
- Une **coopération étroite entre les services de contrôles concernés** (services vétérinaires, douanes, police, fraudes, justice, etc.) qui permet la centralisation et le partage de l'information
- Une **coopération inter-états renforcée**

Merci de votre attention



Organisation mondiale
de la santé animale

World Organisation
for Animal Health

Organización Mundial
de Sanidad Animal

Systeme d'inspection – Plan de surveillance – Contrôle de la distribution des vaccins - Contrefaçons

Sigles et abréviations employés

- AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
- AMM : autorisation de mise sur le marché
- ANMV : Agence Nationale du Médicament Vétérinaire
- Anses : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation et l'environnement et du travail
- AQ : Assurance Qualité
- ARM : accord de reconnaissance mutuelle
- BPD : Bonnes Pratiques de Distribution
- BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication
- CEDEAO : Confédération Economique des Etats de l'Afrique de l'Ouest
- FDA : Food and Drug Administration
- ICH : International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
- LDP : Ligne Directrice Particulière
- OBPR : Official Batch Protocol Review
- OCABR : Official Control Authority Batch Release
- OIE : Office International des Epizooties
- OMS : Organisation mondiale de la Santé
- PIC/S : Pharmaceutical International Cooperation / Scheme
- QA/QC : Quality Assurance / Quality Control
- UE : Union Européenne
- UEMOA : Union Economique et Monétaire de l'Afrique de l'Ouest
- USA : United States of America
- USDA : United states Department of Agriculture
- VMD : Veterinary Medicines Directorate

Systeme d'inspection – Plan de surveillance – Contrôle de la distribution des vaccins - Contrefaçons

L'ensemble des documents cités dans la présentation sont accessibles:

- **librement sur les sites suivants** :
 - ✓ Documents de la **PIC/S** : <http://www.picscheme.org/>.
 - ✓ Documents de **ICH** : <http://www.ich.org/>
 - ✓ Documents de l'UE :
 - **EU BPF** :
http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm
 - Procédures européenne pour l'inspection :
<http://www.ema.europa.eu/>
 - ✓ Documents français (**BPD**): <http://legifrance.gouv.fr/>
- **de manière payante sur les sites suivants** :
 - ✓ Monographies de la pharmacopée : <http://www.edqm.eu/fr/>
 - ✓ Normes ISO/IEC DIS 17020 : <http://www.iso.org/iso/fr>

- PIC/s

-
- The Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (jointly referred to as PIC/S) are two international instruments between countries and pharmaceutical inspection authorities, which provide together an active and constructive co-operation in the field of GMP.
 - PIC/S' mission is "to lead the international development, implementation and maintenance of harmonised Good Manufacturing Practice (GMP) standards and quality systems of inspectorates in the field of medicinal products."
 - This is to be achieved by developing and promoting harmonised GMP standards and guidance documents; training competent authorities, in particular inspectors; assessing (and reassessing) inspectorates; and facilitating the co-operation and networking for competent authorities and international organisations.
 - There are currently [39 Participating Authorities](#) in PIC/S (Convention and Scheme taken together).