

Position de l'Anses-ANMV sur : La gestion d'un résultat hors spécification (OOS) concernant les médicaments vétérinaires

Ce document de position remplace celui de janvier 2011

1. Références

- Article R5142-35-1 : « **Lorsque le pharmacien ou le vétérinaire responsable d'un établissement se livrant à la fabrication, à l'importation ou à l'exploitation de médicaments vétérinaires, autres que ceux soumis à des essais cliniques, a connaissance, après la commercialisation d'un lot de médicaments vétérinaires, d'un incident ou d'un accident survenu lors de la fabrication ou de la distribution de ce lot et susceptible d'entraîner un risque pour la santé publique, il en fait immédiatement la déclaration** au directeur général de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, et aux autorités compétentes des Etats membres concernés dans le cas d'un médicament ayant fait l'objet d'une procédure mentionnée à l'article R. 5141-47-1. » .
- Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments vétérinaires (BPF) :
 - Chapitre 6, Contrôle de la Qualité, item 6.35,
 - Chapitre 8, Réclamations, Défauts qualité et Rappels de produits, principes et item 8.15,
 - Ligne directrice particulière XVI, Certification par une personne qualifiée et libération des lots, chapitre 3 gestion des déviations non planifiées.
- EMA Guidance on good manufacturing practice and good distribution practice: Questions and answers - EU GMP guide annexes: Supplementary requirements: Annex 16 (Updated May 2018).
- Procédure de gestion des défauts qualité et des rappels de lot d'un médicament vétérinaire – ANSES ANMV - Disponible sur le site internet de l'Anses à la rubrique « Surveillance du Marché » (<https://www.anses.fr/fr/content/surveillance-du-marché>).

2. Gestion d'un résultat hors spécification (OOS) concernant un médicament vétérinaire

La gestion des résultats hors spécifications diffère selon que le produit a déjà été libéré et mis sur le marché ou non.

- a. Avant la décision de libération de lot par la personne qualifiée et la mise sur le marché du lot

Le cadre :

Les conditions à remplir pour la certification et la libération de lots d'un médicament vétérinaire, ayant une autorisation de mise sur le marché (AMM) ou destiné à l'exportation, par une Personne Qualifiée au sein de l'Union européenne (UE), sont définies dans la ligne directrice 16 des BPF.

Aucun des éléments de cette ligne directrice n'autorise un responsable pharmaceutique à libérer des lots qui ne respecteraient pas les spécifications fixées dans l'AMM et qui concernent le produit fini, les substances actives, les excipients et les articles de conditionnement.

Toutefois, la ligne directrice 16 des BPF décrit, dans son chapitre 3, les principes de gestion de déviations inattendues qui portent uniquement sur le procédé de fabrication et les méthodes de contrôle analytiques.

Le document Q&A de l'EMA, de mai 2018, concernant cette ligne directrice 16 des BPF confirme également le prérequis de respect des spécifications fixées dans l'AMM pour procéder à la libération d'un lot de médicament. Il précise que les spécifications enregistrées dans le dossier d'AMM incluent, outre les spécifications du produit fini, des spécifications relatives aux intermédiaires de fabrication et aux produits vrac, vis-à-vis desquels des contrôles en cours de production (IPC) sont conduits.

La gestion de l'OOS:

En application de l'annexe 16 des BPF, la gestion d'une déviation inattendue relative au procédé de fabrication et aux méthodes de contrôle qualité se réalise dans le cadre d'un processus de gestion de risque.

OOS lors d'un IPC :

Pour les contrôles en cours de production (IPC), la criticité des spécifications de fabrication ou d'analyse en cause varie en fonction de l'attribut de qualité testé (et trouvé non conforme), de son impact sur les processus de fabrication ultérieurs et de la possibilité de le tester dans le produit fini.

Une personne qualifiée peut donc accepter un écart relatif à une spécification, relevée en cours de production (IPC seulement), lorsque l'appréciation du risque permet de conclure qu'il n'a, in fine, aucun impact significatif sur le processus de fabrication et sur la qualité du produit fini.

Autres OOS :

A contrario, la ligne directrice 16 des BPF, ne permet pas à la personne qualifiée de certifier un lot qui présente un résultat OOS portant sur une spécification du produit fini, une substance active, un excipient ou un article de conditionnement.

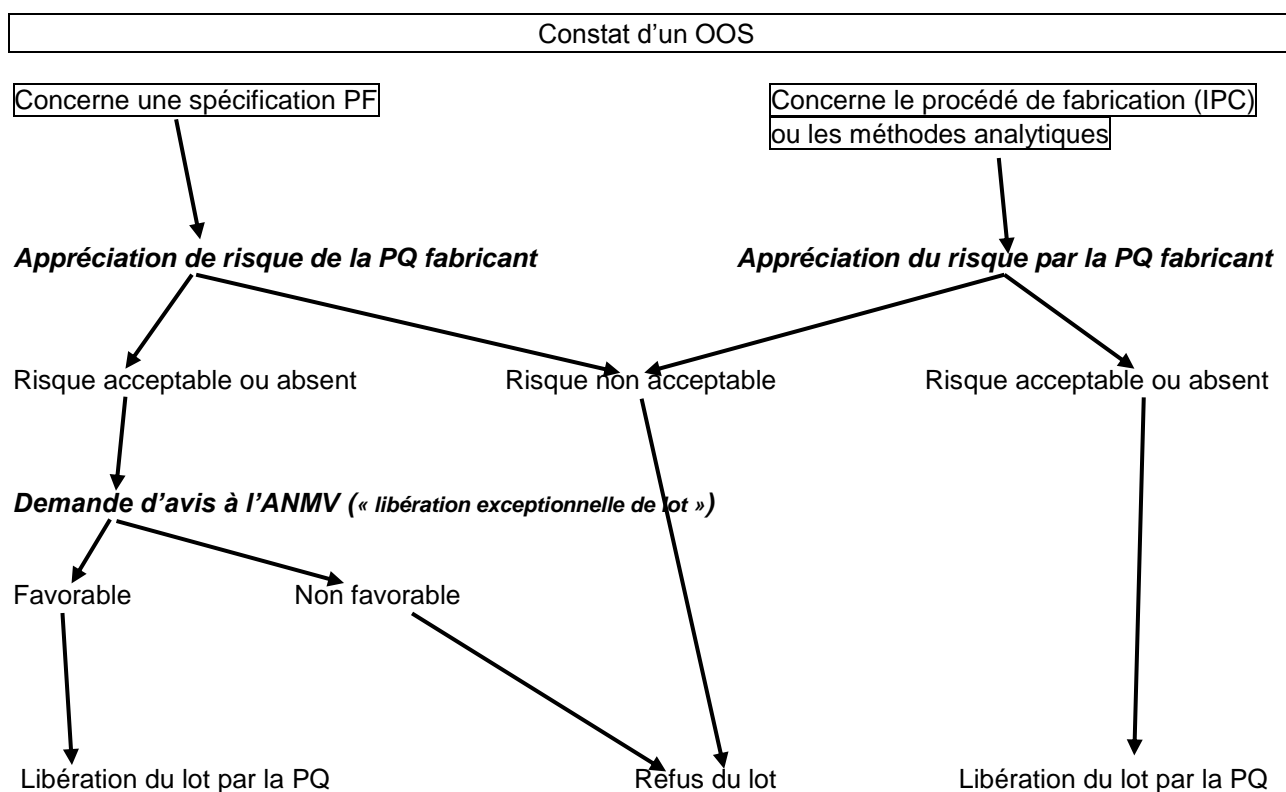
Dans ce dernier cas, si l'ensemble des prérequis suivants sont satisfaits :

- le résultat OOS porte sur une spécification du produit fini (analytique ou étiquetage)
- le résultat OOS est jugé n'avoir aucun impact qualité et ne présenter aucun risque pour l'usage du produit
- le résultat OOS concerne un lot destiné au marché français.,

alors une demande d'avis en vue de la libération d'un lot particulier (ou « libération exceptionnelle de lot ») peut être formulée par la personne qualifiée, responsable de la libération du lot, auprès de l'ANMV, selon un protocole spécifique détaillé sur le site internet de l'ANSES à la rubrique « Demande d'avis en vue de la libération d'un lot particulier destiné au marché Français » (<https://www.anses.fr/fr/content/demande-davis-en-vue-de-la-liberation-dun-lot-particulier-destine-au-marche-francais>).

Toute autre déviation, observée en cours de production et contrôle, concernant les intermédiaires de fabrication et les vracs, couverte par le chapitre 3 de l'annexe 16 des BPF, est traitée sous la responsabilité pharmaceutique, sans demande d'avis à l'ANMV.

En outre, l'ANMV ne donne pas d'avis en vue de la libération d'un lot de substance active, d'excipients, de produit en cours de fabrication ou, de produit vrac non conforme.



b. Après la libération du lot par la personne qualifiée et sa mise sur le marché

Un résultat hors spécification ou une tendance anormale significative, mis en évidence lors de programme de suivi de la stabilité en continu ou lors d'autres circonstances, est enregistré et investigué. Son impact sur les lots mis sur le marché est examiné.

L'investigation sur les causes et l'appréciation du risque, que l'OOS peut représenter pour la santé publique, sont conduites sous l'autorité de la Personne Qualifiée.

Les mesures de réduction du risque sont alors prises au moment le plus approprié de l'investigation. Dans ce cadre, conformément aux exigences des chapitres 6 et 8 des BPF, la Personne Qualifiée communique à l'ANMV tout OOS confirmé et affectant les lots libérés sur le marché.

A cette fin, elle s'appuie pour le classement du défaut sur la grille d'analyse de risque incluse dans le rapport de déclaration d'un défaut qualité produit et sur la procédure de gestion des défauts qualité et des rappels de lot d'un médicament vétérinaire (documents cités en référence de la note).

Le score de criticité obtenu permet de classer le défaut qualité suivant le risque qu'il représente et d'établir le périmètre de rappel le plus adapté à la réduction ou la suppression du risque encouru.