

**Bonnes Pratiques de Fabrication
des médicaments à usage humain et vétérinaire**

Partie 1

Chapitre 8: Réclamations, défauts qualité et rappels de produits

Principe

Afin de protéger la santé publique, un système et des procédures adaptées doivent être en place pour enregistrer, évaluer, investiguer et examiner les réclamations concernant un médicament supposé défectueux et, le cas échéant, retirer efficacement et rapidement les médicaments à usage humain et les médicaments expérimentaux du circuit de distribution. Les principes de Gestion du Risque Qualité doivent être appliqués lors de l'investigation et de l'évaluation des défauts qualité ainsi que lors du processus de prise de décision de rappels de médicaments, de mise en œuvre d'actions correctives et préventives et autres mesures de réduction des risques. Des dispositions en lien avec ces principes sont énoncées au Chapitre 1.

L'ensemble des autorités compétentes concernées doit être informé dans les meilleurs délais en cas de défaut qualité confirmé (défaut de fabrication, dégradation du produit, détection de falsification, non-conformité avec l'autorisation de mise sur le marché ou avec le dossier de spécification du médicament ou tout autre problème sérieux de qualité) sur un médicament expérimental ou non, pouvant entraîner le rappel du produit ou l'instauration d'une restriction de sa distribution. Lorsque le produit distribué apparaît comme étant non conforme à l'autorisation de mise sur le marché, les autorités compétentes n'ont pas à être tenues informées si le degré de non-conformité répond aux conditions définies dans l'Annexe 16 concernant la gestion des déviations non planifiées.

En cas d'activités externalisées, un contrat doit décrire les obligations et les responsabilités du fabricant, du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et/ou du promoteur et de tout tiers impliqué dans l'évaluation, la prise de décision, la diffusion de l'information et la mise en œuvre des mesures de réduction des risques concernant un produit défectueux. Des dispositions relatives aux contrats sont énoncées au Chapitre 7. Ces contrats doivent aussi définir la procédure à suivre pour contacter les responsables de chacune des parties impliqués dans la gestion des défauts qualité et les rappels.

Personnel et organisation

8.1 Des personnes convenablement formées et expérimentées doivent être en charge de la gestion des réclamations et des investigations sur les défauts qualité pour décider des mesures à prendre pour gérer tout risque(s) éventuel(s) lié(s), y compris les décisions de rappels. Ces personnes doivent être indépendantes des services commerciaux, à moins que cela ne soit justifié. Si la personne qualifiée impliquée dans la certification du ou des lot(s) concerné(s) en vue de sa/leur libération pour commercialisation, ne fait pas partie des personnes en charge de la gestion des réclamations, alors elle doit être expressément et rapidement tenue informée de toute investigation, de toute mesure de réduction des risques et de toute décision de rappel.

42 8.2 Le traitement, l'évaluation, la revue des réclamations et des défauts qualité, les investigations
43 menées, tout comme la mise en œuvre des mesures de réduction du risque, nécessitent la
44 mise à disposition de moyens suffisants et de personnel qualifié. De même, des ressources
45 et des personnes formées en nombre suffisant doivent être disponibles afin de gérer les
46 échanges avec les autorités compétentes.

47 8.3 Le recours à des équipes pluridisciplinaires doit être envisagé, et inclure des personnes formées
48 à la Gestion de la Qualité.

49 8.4 Dans le cas où le traitement des réclamations et des défauts qualité est géré de façon centralisée
50 au sein d'une entreprise, les rôles et les responsabilités de chacune des parties concernées
51 doivent être documentés. Cependant, la gestion centralisée ne doit pas entraîner de retards
52 dans l'investigation et la gestion du défaut.

53 54 55 **Procédures de traitement et d'investigation des réclamations incluant de potentiels défauts** 56 **qualité**

57 8.5 Des procédures écrites doivent être établies décrivant les actions à entreprendre dès réception
58 d'une réclamation. Toutes les réclamations doivent être documentées et évaluées afin
59 d'établir si elles portent sur un potentiel défaut qualité ou un autre problème.

60 8.6 En cas de réclamation ou de suspicion de défaut qualité, l'éventualité qu'elle soit due à une
61 falsification doit être examinée attentivement.

62 8.7 Toutes les réclamations reçues par une entreprise peuvent ne pas constituer de véritables
63 défauts de qualité, aussi les réclamations qui ne portent pas sur des défauts de qualité
64 potentiels, doivent être documentées de façon appropriée et être communiquées au service
65 ou personne concernée responsable(s) des investigations et de la gestion des réclamations
66 de cette nature telle que celles portant sur une suspicion d'effets indésirables.

67 8.8 Des procédures doivent être en place pour faciliter une demande d'investigation sur la qualité
68 d'un lot de médicament dans le cadre d'une investigation liée à une suspicion d'événement
69 indésirable.

70 8.9 Lorsqu'une enquête pour défaut de qualité est ouverte, des procédures doivent être en place
71 pour déterminer au moins les points suivants:

- 72 i. la description du défaut de qualité déclaré.
- 73 ii. la détermination de l'étendue du défaut qualité. Le contrôle ou l'analyse des
74 échantillons de référence et/ou modèle doit être pris en compte et, dans certains cas,
75 un examen des dossiers de fabrication et de distribution du lot (en particulier pour les
76 produits thermosensibles) ainsi que de l'enregistrement de l'étape de certification du
77 lot, doit être effectué.
- 78 iii. La nécessité de demander le retour de l'échantillon défectueux au réclamant. Cet
79 échantillon, s'il est disponible, doit faire l'objet d'une évaluation appropriée.
- 80 iv. L'évaluation du(e) risque(s) lié(s) au défaut de qualité, basée sur la gravité et l'étendue
81 du défaut de qualité.

- v. Le processus de prise de décision à mettre en œuvre relatif à la nécessité éventuelle de mise en place de mesures de réduction des risques dans le circuit de distribution, comme les rappels de lots ou de produits ou autres mesures.
- vi. L'évaluation de l'incidence que toute décision de rappel peut avoir sur la disponibilité du médicament pour les patients sur les marchés concernés et la nécessité de notifier cette incidence aux autorités compétentes correspondantes.
- vii. La communication interne et externe qui doit être faite en lien avec un défaut qualité et les investigations menées.
- viii. L'identification de la (des) principale(s) cause(s) potentielle(s) du défaut qualité.
- ix. La nécessité d'identifier et de mettre en œuvre des actions correctives et les actions préventives (CAPAs) appropriées pour le problème donné et d'évaluer l'efficacité de ces actions.

Investigations et prise de décision

- 8.10 Toute réclamation relative à des défauts qualité supposés doit être enregistrée en incluant tous les détails originaux communiqués. La validité et l'étendue de tout défaut qualité déclaré doivent être documentées et évaluées conformément aux principes de Gestion du risque qualité afin de justifier les décisions concernant le niveau d'enquête et les mesures prises.
- 8.11 Lorsque l'on suspecte ou découvre un défaut qualité sur un lot, il convient d'examiner la nécessité de vérifier d'autres lots et, dans certains cas, d'autres produits qui pourraient comporter le même défaut. En particulier, l'investigation doit prendre en compte les lots dans lesquels une partie du lot défectueux ou des composants défectueux a pu être incorporée.
- 8.12 Les investigations sur les défauts qualité doivent inclure une revue des rapports de défaut qualité précédents ou toute autre information pertinente, pour déterminer les problèmes particuliers ou récurrents qui méritent une attention particulière et d'éventuelles actions réglementaires.
- 8.13 Les décisions prises pendant et après les enquêtes concernant un défaut qualité doivent refléter le niveau de risque présenté par le défaut aussi bien que la gravité de toute non-conformité avec les exigences du dossier d'autorisation de mise sur le marché/spécifications du produit ou des bonnes pratiques de fabrication. De telles décisions doivent être prises de façon appropriée pour garantir la sécurité du patient et être proportionnées au niveau de risque considéré.
- 8.14 Lorsque les informations complètes sur la nature et l'étendue du défaut qualité ne peuvent être disponibles aux premières étapes d'une investigation, les processus de prise de décision doivent néanmoins garantir que les mesures appropriées de réduction des risques sont prises au moment approprié de l'investigation. Toutes les décisions et mesures prises suite à un défaut qualité doivent être documentées.

122 8.15 Le fabricant doit déclarer dès que possible au titulaire de l'autorisation de mise sur le
123 marché/au promoteur ainsi qu'à toutes les autorités compétentes concernées, tout défaut
124 qualité pouvant être à l'origine d'un rappel du produit ou d'une restriction de sa distribution.

127 **Analyses des causes principales et actions correctives et préventives**

128 8.16 L'investigation sur le défaut qualité doit être réalisée à un niveau approprié concernant
129 l'analyse de la cause principale. Dans les cas où la(es) vraie(s) cause(s) principale(s) du
130 défaut qualité ne peut (peuvent) être déterminée(s), il convient d'identifier la(les) cause(s)
131 la(les) plus probable(s) et d'y remédier.

132 8.17 Lorsqu'une erreur humaine est suspectée ou identifiée comme étant la cause du défaut qualité,
133 cela doit être formellement justifié. Les erreurs ou problèmes lié(e)s au processus, aux
134 procédures et aux systèmes mis en place ne doivent pas être écartés sans avoir été examinés
135 avec une attention particulière.

136 8.18 Des CAPA adaptées doivent être identifiées et mises en œuvre suite à un défaut qualité.
137 L'efficacité de ces mesures doit être suivie et évaluée.

138 8.19 Les enregistrements des défauts qualité doivent être revus et des analyses de tendance
139 réalisées régulièrement pour permettre l'identification de tout problème particulier ou
140 récurrent nécessitant une attention particulière.

143 **Rappels de produit et autres mesures éventuelles de réduction du risque**

144 8.20 Des procédures écrites concernant l'organisation des rappels et les mesures de réduction de
145 risques doivent être établies, régulièrement révisées et mises à jour lorsque nécessaire.

146 8.21 Après commercialisation d'un produit, tout retrait du circuit de distribution de ce produit
147 suite à un défaut qualité doit être considéré et géré comme un rappel (cette disposition ne
148 s'applique pas au retrait (ou retour) d'échantillons de produit du circuit de distribution pour
149 faciliter l'investigation liée à un défaut qualité.

150 8.22 Les rappels doivent pouvoir être entrepris rapidement et à tout moment. Dans certains cas,
151 les rappels peuvent être réalisés pour protéger la santé publique avant d'avoir établi la(es)
152 cause(s) principale(s) et l'étendue du défaut qualité.

153 8.23 Les dossiers de distribution des lots/produits doivent être mis rapidement à la disposition des
154 personnes responsables des rappels et doivent contenir suffisamment d'informations sur les
155 grossistes et les clients approvisionnés directement (adresse, numéro de téléphone et/ou
156 télécopie pendant et hors des heures de travail, lots et quantités livrés) même lorsqu'il s'agit
157 de produits exportés et les échantillons gratuits de médicament).

158 8.24 Pour les médicaments expérimentaux, tous les sites d'investigation doivent être identifiés et
159 les pays de destination indiqués. Lorsque les médicaments expérimentaux ont une
160 autorisation de mise sur le marché, le fabricant doit, en collaboration avec le promoteur,
161 informer le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de tout défaut qualité qui pourrait
162 être lié au médicament autorisé. Le promoteur doit mettre en place une procédure permettant
163 la levée rapide des produits mis en insu lorsqu'un d'un rappel immédiat est requis. Le

164 promoteur veille à ce que la procédure ne révèle l'identité du produit mis en insu qu'en cas
 165 de stricte nécessité.

166 8.25 Le niveau de rappel dans le circuit de distribution doit être défini en concertation avec les
 167 autorités compétentes, en prenant en considération le risque potentiel pour la santé publique
 168 et les conséquences liées à ce rappel. Les autorités compétentes doivent également être
 169 informées lorsqu'aucun rappel n'est proposé pour un lot défectueux en raison du
 170 dépassement de la date de péremption (par exemple pour les produits à durée de
 171 conservation courte).

172 8.26 L'ensemble des autorités compétentes concernées doit être informé au préalable de toute
 173 intention de rappel de produit. Pour des problèmes très sérieux (par exemple ceux présentant
 174 une gravité avérée ou potentielle pouvant avoir un impact sérieux sur la santé publique), des
 175 actions rapides visant à réduire les risques (par exemple un rappel de produit) peuvent être
 176 prises avant d'avoir informé les autorités compétentes. Dans la mesure du possible, tout doit
 177 être mis en œuvre pour que ces actions soient prises en accord avec les autorités compétentes
 178 concernées.

179

180 8.27 Lorsqu'une proposition de rappel concerne plusieurs pays, les conséquences spécifiques à
 181 chaque pays doivent être prises en considération. Dans ce cas, des mesures de réduction des
 182 risques appropriées doivent être discutées avec les autorités compétentes concernées. Le
 183 risque de rupture de stock d'un médicament sans alternative thérapeutique autorisée doit être
 184 pris en compte lors de toute décision de réduction des risques telle qu'un rappel de lot. Toute
 185 décision de ne pas procéder à une mesure de réduction des risques qui aurait été par ailleurs
 186 requise, doit être prise en accord avec l'autorité compétente.

187 8.28 Les produits rappelés doivent être identifiés et stockés séparément dans une zone sécurisée
 188 dans l'attente d'une décision sur leur sort. Le statut de tous les lots rappelés doit être
 189 formellement établi et documenté. La justification de toute décision de retraitement de
 190 produits rappelés doit être documenté et discuté avec l'autorité compétente concernée. La
 191 durée de conservation restante des lots retraités destinés à être remis sur le marché doit être
 192 étudiée.

193 8.29 Le déroulement du rappel doit être enregistré et un rapport final doit être préparé comportant
 194 un bilan comparatif des quantités distribuées et récupérées des produits/lots concernés.

195 8.30 L'efficacité des dispositions prises pour effectuer le rappel doit être périodiquement évaluée
 196 pour confirmer qu'elles sont fiables et adaptées. Ces évaluations doivent être réalisées
 197 pendant et en-dehors des heures de bureau, et la nécessité de procéder à des exercices de
 198 simulation doit être envisagée. Cette évaluation doit être documentée et justifiée.

199 8.31 En plus des décisions de rappels, d'autres mesures de réduction des risques liés aux défauts
 200 qualité peuvent être envisagées, comme la diffusion d'avertissements auprès des
 201 professionnels de santé liés à l'utilisation d'un lot potentiellement défectueux. Ces situations
 202 doivent être considérées au cas par cas et discutées avec les autorités compétentes
 203 concernées.