

La nécessaire évolution des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) en lien avec les concepts de qualité et la mondialisation

Jacques Morénas
pharmacien général de santé publique,
Adjoint au directeur
Direction de l'inspection et des établissements
AFSSAPS

Téléphone : 33 1 55 87 39 17

Fax : 33 1 55 87 39 12

e-mail : jacques.morenas@afssaps.sante.fr



Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé

Sommaire

Les BPF nationales

L'arrivée des BPF européennes

Les BPF européennes d'aujourd'hui

Pour répondre à des enjeux européens

Pour répondre à des enjeux internationaux

Pour répondre à des enjeux technologiques et/ ou scientifiques

Conclusion

La mise en œuvre en France

Les BPF nationales

Première parution d'un guide français dans le domaine des BPF: « les pratiques de bonne fabrication » mise en place par l'instruction ministérielle du 3 octobre 1978. Il s'agissait d'un supplément à la Pharmacopée française.

Deuxième édition : les bonnes pratiques de fabrication et de production pharmaceutiques : arrêté du 1er octobre 1985 et instruction n° 664 du 1er octobre 1985 (versions française et anglaise).

L'arrivée des BPF européennes

Travail en amont d'un groupe d'inspecteurs BPF des 12 Etats Membres de la Communauté européenne (au siège de la Commission européenne).

Première édition du guide européen des BPF en janvier 1989.

Publication de la première directive de la Commission (91/356/CEE) établissant les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments à usage humain qui devait être mise en œuvre au plus tard le 1^{er} janvier 1992.

Mise en place de la première version française de ce guide européen datée janvier 1992 (arrêté du 20 janvier 1992): le fameux « guide vert ».



L'arrivée des BPF européennes

Mise en place de la deuxième version française de ce guide européen datée janvier 1993 (arrêté du 7 décembre 1992).

Rédaction de nouvelles annexes via le groupe de travail des inspecteurs BPF (15 Etats Membres).

Puis peu à peu, transfert des responsabilités de rédaction du guide vers un autre groupe de travail d'inspecteurs BPF dans l'agence européenne des médicaments (EMA): 15 puis 25 puis 27 Etats Membres (EM) plus les observateurs [pays appartenant à l'Espace Economique Européen, candidats à l'adhésion à l'Union européenne, Etats partenaires à des accords de reconnaissance mutuelle (ARM) en matière d'inspection BPF (Australie, Canada, Japon, Nouvelle-Zélande et Suisse)].

Les BPF européennes d'aujourd'hui

Disponibles uniquement en format PDF téléchargeables sur le site internet de la Commission européenne (absence de publication d'un document papier).

Guide en trois parties plus des annexes:

Partie I dédiée aux médicaments,

Partie II dédiée aux principes actifs à usage pharmaceutique (API),

Partie III dédiée à des documents ayant un lien avec les BPF et qui clarifient des attentes réglementaires tout en n'étant pas opposables (état des lieux, documents ICH Q9 et ICH Q10 venant notamment en appui du chapitre 1 de la partie I)

19 annexes.

Pour répondre à des enjeux européens

Le point fondamental introduit par la directive 91/356/CEE a été la mise en œuvre de la reconnaissance mutuelle des inspections entre les Etats Membres de l'Union Européenne à compter du 1^{er} janvier 1992.

Ceci impliquait notamment d'avoir un guide commun comme référentiel pour la qualité des médicaments fabriqués dans l'Union.

La mise en œuvre de la procédure centralisée pour la délivrance des autorisations de mise sur le marché (AMM) communautaires a renforcé cette nécessité ainsi que l'introduction sur le marché européen de médicaments fabriqués en dehors des frontières de l'Espace Economique Européen (EEE).

Pour répondre à des enjeux européens

Peu à peu, les industriels ont mis en place des systèmes complexes de fabrication faisant intervenir des importations de produits semi-ouvrés et/ ou des processus de fabrication éclatés entre différents EM ou à l'extérieur de l'EEE. Plusieurs types de réponse ont été développés par les autorités nationales de régulations (ANR) comme:

- Le développement de l'annexe 16 (certification par une personne qualifiée et libération des lots),
- Le développement de l'annexe 19 (échantillon de référence et échantillon modèle),
- Les inspections conjointes entre EM,
- Les ARM,
- La compilation des procédures européennes qui doit permettre aux différentes ANR européennes de travailler selon les mêmes procédures, dans le domaine des BPF.

Pour répondre à des enjeux internationaux

La mondialisation des échanges a aussi conduit les industriels à délocaliser d'une part leurs sources d'approvisionnement en API et d'autre part certaines de leurs fabrications de médicaments.

Pour répondre à cet état de fait, les ANR ont développé des outils de coopération en matière de:

- Rédaction de référentiels comme ICH Q7 (fabrication des API), Q9 (gestion des risques qualité) et Q10 (système qualité pharmaceutique),
- Gestion des risques par des échanges relatifs:
 - Aux défauts de qualité des médicaments et/ ou de leurs contrefaçons,
 - Aux non-conformités constatées en matière de respect des BPF,
 - Aux planifications d'inspections pour une meilleure utilisation des ressources et une meilleure couverture des sites à inspecter (notamment dans les Pays-Tiers),
 - A la formation conjointe des inspecteurs.

Pour répondre à des enjeux internationaux

Au niveau des BPF européennes et en ce qui concerne les documents ICH, cela s'est traduit par:

- L'intégration d'ICH Q7 en tant que référentiel BPF pour les API (partie II du guide),
- L'intégration des principes d'ICH Q9 dans les parties I (chapitre 1) et II du guide ainsi que la publication du texte dans la partie III du guide,
- L'intégration des principes d'ICH Q10 dans la partie I des BPF (notamment chapitre 1, projet de chapitre 7, projet de révision de l'annexe 16) ainsi que la publication du texte dans la partie III du guide.

Pour répondre à des enjeux internationaux

Toujours au niveau des BPF européennes et en ce qui concerne des retours d'expérience récents en matière de défauts qualité des médicaments, cela se traduit par:

- Un projet de révision du chapitre 8,
- Un projet de révision de l'annexe 16.

Pour répondre à des enjeux technologiques et/ ou scientifiques

L'impact des nouvelles technologies et des avancées scientifiques se fait aussi sentir dans la rédaction des BPF européennes. A ce titre, il peut être cité:

- La révision des chapitres 3 et 5 (partie I) relative aux locaux dédiés,
- La révision de l'annexe 11 (et de son support le chapitre 4 de la partie I),
- La révision de l'annexe 2 concernant la fabrication des médicaments biologiques,
- Et peut-être une révision de l'annexe 1 pour tenir compte des évolutions de la norme ISO 14644 (concernant les salles propres et les environnements maîtrisés).

Conclusion

Le guide européen des BPF est un document en perpétuelle évolution.

Comme vous avez pu le constater, de nombreux projets sont en cours pour renforcer la sécurité des patients en termes de qualité de la fabrication tant des API que des médicaments.

Ces projets tiennent compte à la fois des évolutions réglementaires mais aussi scientifiques et techniques. Ils s'adaptent aux nouvelles pratiques mises en place par les industriels. Ils tiennent compte aussi des retours d'expérience acquis durant les inspections et le traitement des signalements de défauts qualité.

Conclusion

Le guide européen des BPF est un maillon essentiel en termes d'évaluation de la qualité des fabrications. Il faut noter que ce guide a une diffusion large en dehors des frontières européennes puisqu'il est aussi le guide utilisé par le « Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme (PIC/S) » qui en fait un référentiel en Amérique (tant au nord qu'au sud) mais aussi en Asie et au Moyen-Orient.

Il s'insère dans un dispositif plus vaste d'outils mis en place au niveau européen et international pour améliorer la sécurité des patients parmi lesquels on peut citer des bases de données, des procédures de fonctionnement des systèmes d'inspection, des formations pour les inspecteurs

La mise en œuvre en France

- **Poursuite de la mise à jour des BPF**

À la suite des travaux européens et enquête publique durant l'été 2010:

- Chapitre 1: gestion de la qualité (1.5 + 1.6),
- LD.3: refonte sur fabrication des médicaments radiopharmaceutiques.
- LD.13: modification sur la fabrication de médicaments expérimentaux
- LD.20: introduction de la gestion du risque qualité
- ajustements sur la partie substances actives

- **Décision AFSSAPS consolidée et signée le 13 janvier 2011**,
publication BO attendue pour avril 2011, dans un seul document BPF
(médicaments + substances actives)

La mise en œuvre en France

- **BPF mises à jour prévues pour 2011** (dans le prolongement des travaux européens)
 - **Partie I :**
 - Chapitre 4 : documentation – introduction des documents électroniques en liaison avec la modification de la LD.11
 - LD.6 : modification sur fabricant de gaz médicaux
 - LD.11: modification sur systèmes informatisés
 - **Nouvelle partie III** (non opposable) : site master file, LD.20, ICH Q10 ...

Merci pour votre attention

