

Inspections des produits réglementés par le CBER

DIAPOSITIVE 1

Cette présentation a trait au processus d'inspection des produits réglementés par le CBER, le Center for Biologics Evaluation and Research (centre d'évaluation et de recherche des produits biologiques).

DIAPOSITIVE 2

Cette présentation porte sur les différents types d'inspections : à quel moment le CBER les effectue, les personnes qui composent les équipes d'inspection, l'étendue des inspections ; elle fournit aussi quelques informations sur les résultats. Les résultats figurent également dans la présentation intitulée « Application des réglementations et qualité des produits ».

DIAPOSITIVE 3

Il y a quatre types fondamentaux d'inspections : les inspections pré-homologation, les inspections pré-approbation, les inspections semestrielles ou annuelles sur les bonnes pratiques de fabrication (BPF), ainsi que les inspections dirigées et les inspections sur les drogues nouvelles de recherche (IND).

DIAPOSITIVE 4

L'inspection pré-homologation est effectuée dans le cadre du processus de demande d'homologation d'un produit biologique (Biologics License Application). Dans certaines circonstances, une inspection pré-homologation peut être levée, mais elle est en général indispensable. Le demandeur est, soit une entreprise non homologuée par la FDA, qui adresse sa première demande d'homologation, auquel cas elle sera inspectée, SOIT une entreprise déjà agréée par la FDA, qui présente un nouveau produit. Elle présente donc une nouvelle BLA, bien que ses locaux puissent déjà être homologués pour d'autres produits. L'inspection pré-homologation peut être plus compliquée si l'entreprise a plusieurs sites situés dans différents lieux. Une inspection pré-homologation est indispensable pour obtenir une homologation en vertu du CFR, le Code des réglementations fédérales. Le CFR stipule que la demande d'homologation d'un produit biologique est approuvée uniquement après inspection de l'établissement dont le nom figure dans la demande et après confirmation que celui-ci applique les normes de la demande et les dispositions stipulées dans les réglementations en vigueur. Ces réglementations seront examinées plus tard dans cette présentation.

Les médicaments ou dispositifs sujets à une demande précommercialisation sont très similaires, car ce sont de nouveaux produits.

DIAPOSITIVE 5

Une inspection pré-approbation est légèrement différente d'une inspection pré-homologation. Certaines inspections pré-approbation sont également effectuées pour un supplément à une approbation précédente. Elles portent sur des modifications d'une demande approuvée ; celles-ci sont définies dans le CFR, qui couvre les réglementations

générales sur les modifications d'une demande approuvée. Par conséquent, une inspection pré-approbation peut être effectuée dans une nouvelle usine de fabrication, une nouvelle usine de fabrication contractuelle ou à la suite de modifications substantielles du processus de fabrication.

DIAPOSITIVE 6

Les inspections BPF sont prescrites par le CFR, qui stipule que chaque établissement homologué et tous ses sites doivent être inspectés au moins tous les deux ans. Les inspections de sites permettent de déterminer si l'établissement répond aux exigences minimales du CFR sur les produits biologiques homologués. Elles permettent aussi de déterminer si l'établissement respecte les lois intitulées Public Health Service Act (loi sur le service de santé publique), ou PHS Act, Food, Drug and Cosmetic Act (loi sur les aliments, les produits pharmaceutiques et cosmétiques), ou FD&C Act, et toutes exigences particulières approuvées dans la demande d'homologation d'un produit biologique. Si la demande d'homologation d'un produit biologique a trait à un produit réglementé par le CBER, les réglementations du CFR citées dans la diapositive établissent les exigences minimales ; la demande doit également être conforme aux lois PHS Act, FD&C Act et à la BLA. Si le dispositif est approuvé dans le cadre d'une demande d'approbation précommercialisation (pre-market approval – PMA), il est sujet à la FD&C Act et aux dispositions spécifiques de la PMA.

DIAPOSITIVE 7

D'autres inspections sont les inspections dirigées. D'une manière générale, une inspection dirigée est effectuée pour un motif donné, lorsque des informateurs, d'anciens employés mécontents, voire même d'autres entreprises souhaitant signaler un problème avec l'entreprise suspecte, ont adressé au CBER des informations sur un problème perçu. Le CBER fait de son mieux pour corroborer la plainte, mais il a souvent besoin d'informations plus complètes. Dans ce cas, il peut envoyer des enquêteurs qui procéderont à une inspection de l'établissement pour un motif défini, y compris en contactant toutes personnes souhaitant parler à la FDA. Il y a également des inspections de surveillance en biorecherche (bio-research monitoring – BIMO). Une inspection BIMO s'inscrit dans le cadre de la phase d'investigation du développement des produits ; elle relève du processus de demande de drogue nouvelle de recherche (Investigational New Drug application – IND). Pour obtenir un complément d'informations sur les BIMO, consultez la présentation intitulée « Programme de surveillance en biorecherche du CBER : inspections cliniques et non cliniques ».

DIAPOSITIVE 8

Quand ces inspections ont-elles lieu ?

DIAPOSITIVE 9

En ce qui concerne les inspections pré-homologation et pré-approbation, l'entreprise est censée être prête à être inspectée à la date à laquelle elle adresse sa présentation. En théorie donc, le CBER peut effectuer son inspection immédiatement après avoir reçu la demande ou le supplément. Cette procédure n'est pas la plus souhaitable car, durant les inspections, le CBER souhaite que l'enquêteur puisse observer toutes les opérations

pertinentes de l'établissement. Pour ce faire, il contacte l'établissement afin que celui-ci vérifie son calendrier de production et décide de la date appropriée d'inspection. Étant donné que l'établissement est informé de la date de la future inspection, il peut tenir le CBER informé de tous problèmes nécessitant un délai d'inspection.

D'une manière générale, les inspections ont lieu à mi-chemin environ du cycle d'examen. Pour une nouvelle BLA, cette date se situe à environ 5 mois après réception de la demande, car le délai d'examen est de 10 mois. Pour un supplément à une nouvelle approbation, l'inspection a lieu dans les 2 mois environ, car le délai d'examen est de 4 mois.

DIAPOSITIVE 10

Il y a bien entendu des cas où le CBER décide qu'il n'est pas nécessaire d'effectuer une inspection à l'appui d'une demande ou d'un supplément. La procédure standard 8410, appelée également SOP 8410, sert de guide pour établir la nécessité d'inspections pré-homologation ou pré-approbation. Cette procédure prévoit certaines circonstances dans lesquelles une inspection peut être levée. Les questions posées pour établir la nécessité d'une inspection comprennent notamment : les différences de processus exigent-elles une visite sur place pour confirmer que les normes sont respectées ? Les méthodes analytiques sont-elles suffisamment précises et sensibles pour détecter les problèmes ? Des matériels et processus différents sont-ils utilisés ? Par conséquent, d'une manière générale, si le CBER a récemment inspecté un site de production ou de traitement et que l'établissement a de bons antécédents de conformité, l'inspection peut être levée.

DIAPOSITIVE 11

En ce qui concerne les produits biologiques, les lois FD&C Act et PHS Act donnent le pouvoir de procéder à des inspections et stipulent les moments où celles-ci ont lieu. En vertu de la FD&C Act, les établissements inscrits doivent être inspectés deux fois par an. En ce qui concerne les produits du CBER, le CFR stipule que chaque établissement agréé doit être inspecté deux fois par an. En ce qui concerne les établissements traitant les cellules et tissus humains, une approche basée sur le risque établit la priorité des inspections. Il n'existe pas de dispositions légales ou réglementaires concernant la fréquence des inspections des cellules et tissus humains ou des produits à base de cellules ou tissus, désignés par HCT/P. En ce qui concerne les fabricants de vaccins contre la grippe, les inspections ont lieu une fois par an et au début du cycle de fabrication ; elles permettent de détecter et de résoudre rapidement les problèmes ou les soucis pour garantir l'approvisionnement adéquat en vaccins avant la prochaine saison de grippe.

DIAPOSITIVE 12

Qui compose l'équipe d'inspection ?

DIAPOSITIVE 13

La Division of Manufacturing and Product Quality (division fabrication et enquête des produits) de l'Office of Compliance and Biologics Quality (bureau de conformité et de qualité des produits biologiques), ou OCBQ du CBER gère les inspections pré-

homologation ou pré-approbation des médicaments biologiques et des dispositifs. Un enquêteur du bureau régional dont relève l'établissement est invité à participer à l'inspection et un spécialiste des produits est encouragé à le rejoindre.

La Division of Blood Applications (division des demandes de sang) de l'Office of Blood Research and Review (bureau de la recherche et de l'examen du sang) du CBER gère les inspections du sang et des produits sanguins ; elle invite également une personne du bureau régional à y participer.

DIAPOSITIVE 14

Les inspections BPF des médicaments biologiques et des dispositifs sont menées par une « Équipe des produits biologiques ». Il s'agit d'un groupe central d'enquêteurs issus de différents bureaux de l'Office of Regulatory Affairs (bureau des affaires réglementaires), ou ORA. Ils travaillent dans leurs propres régions, mais ils font partie de la même équipe. Ils sont spécialement formés aux produits du CBER et procèdent aux inspections BPF annuelles ou semestrielles. L'équipe invite un spécialiste de produits à participer, à savoir une personne venant d'une division des produits pertinente, que ce soit l'Office of Blood Research and Review, l'Office of Vaccines Research and Review ou l'Office of Cellular Tissue and Gene Therapies. Plusieurs spécialistes de produits peuvent participer à une inspection, en fonction des produits que fabrique l'établissement.

À titre d'exemple, les fabricants de vaccins produisent à la fois des vaccins bactériens et des vaccins viraux. Une inspection peut potentiellement faire intervenir deux spécialistes différents de produits. Les spécialistes de produits sont censés être sur le site ou hors site. Ainsi, les enquêteurs de l'équipe des produits biologiques disposent d'une personne ayant des connaissances spécifiques sur les produits inspectés. Si les spécialistes de produits ne peuvent pas être présents en personne, ils sont disponibles par téléphone. Lorsqu'un enquêteur a une question spécifique, il peut donc contacter par courriel ou par téléphone le spécialiste de produits désigné. En ce qui concerne le sang, les produits sanguins, les cellules et tissus humains, nos bureaux locaux ont un groupe d'enquêteurs spécialement formés aux inspections du sang et des tissus pour procéder aux inspections BPF.

DIAPOSITIVE 15

Quelle est l'étendue de ces inspections et que couvrent-elles ?

DIAPOSITIVE 16

En ce qui concerne les inspections pré-homologation et pré-approbation, aux termes du CFR, le CBER établit que le produit est conforme à la demande et aux normes applicables, entre autres les normes BPF, pour approuver la demande ou le supplément. Les produits destinés à être introduits dans le commerce entre États sont sujets à des inspections durant toutes les phases de fabrication. La FDA contacte donc l'établissement pour organiser une inspection pré-homologation ou pré-approbation afin de vérifier que le produit passe par ces phases et, en particulier, par les phases de fabrication d'intérêt.

DIAPOSITIVE 17

Il est nécessaire également de contrôler l'authenticité et l'exactitude des données figurant dans la demande et de se concentrer sur le produit en question, en confirmant entre autres que le processus a été validé et en observant sa fabrication.

DIAPOSITIVE 18

Les inspections BPF régulières couvrent les bonnes pratiques de fabrication actuelles (BPFA) de tous les produits ou des produits à haut risque fabriqués sur le site. Pour les fabricants de vaccins contre la grippe, ces inspections sont effectuées chaque année. Les processus de production sont inspectés pour tous les produits à haut risque fabriqués sur le site. Les inspections comprennent aussi l'examen de toutes les plaintes et de tous les rapports d'événements indésirables que l'établissement a reçus, des tendances qu'il observe, par exemple en matière de surveillance de l'environnement, de tous les rapports d'écart des produits biologiques qu'il a adressés au CBER, des rapports de dispositifs médicaux, qui sont similaires au système d'envoi de rapports d'événements indésirables (Adverse Event Reporting System – AERS) mais qui s'appliquent aux dispositifs, des rappels, ainsi que de toutes modifications qu'il a apportées depuis la dernière inspection.

Si le fabricant a dû modifier son processus, il est important de s'assurer qu'il a adressé la documentation à l'appui, comme le stipule le CFR.

DIAPOSITIVE 19

Les enquêteurs suivent différents programmes de conformité pour chaque domaine de programme. Voici la liste des programmes de conformité qui sont disponibles en ligne, si vous désirez y accéder pour voir sur quels points le CBER se concentre. La liste contient un document d'orientation sur l'inspection des médicaments biologiques, du sang et des produits sanguins, du plasma-aphérèse, des diagnostics in vitro, des cellules et tissus humains.

DIAPOSITIVE 20

Quels sont les résultats potentiels ?

DIAPOSITIVE 21

Pour l'une quelconque des inspections mentionnées, les observations peuvent être consignées sur un formulaire de rapport (FDA Form 483). Si les enquêteurs n'ont pas constaté de problèmes, ils ne remplissent pas ce formulaire. L'établissement n'est pas tenu légalement de répondre à un formulaire 483. Si les enquêteurs ont rempli un formulaire 483, l'établissement n'est pas tenu d'y répondre, mais il est en général de son intérêt de le faire. En ce qui concerne les inspections pré-homologation et pré-approbation, si l'établissement veut être homologué ou avoir son supplément approuvé, il devra répondre aux observations et remédier aux problèmes relevés par les inspecteurs. Cette procédure fait partie du processus d'examen ; elle est essentiellement la même qu'une lettre de demande d'informations que le CBER adresse à la suite de l'examen d'un supplément ou d'une demande. Ces problèmes doivent être résolus pour que la demande ou le supplément soient approuvés.

DIAPOSITIVE 22

D'une manière générale, le formulaire 483 répertorie les observations faites par les représentants au cours de l'inspection. Il ne constitue pas la décision finale de l'agence en matière de conformité. Si l'établissement émet une objection à une observation, s'il a mis en place ou prévoit de mettre en place des mesures correctives, il peut en parler aux représentants de la FDA au cours de l'inspection ou envoyer ces informations à la FDA, à l'adresse figurant sur le formulaire 483.

DIAPOSITIVE 23

Les inspections pour violations figurent dans la présentation intitulée « Application des réglementations et qualité des produits ».

DIAPOSITIVE 24

Ceci conclut la présentation « Inspections des produits réglementés par le CBER ».

Nous souhaitons remercier les personnes qui ont contribué à son élaboration. Merci.