

## Application des réglementations et qualité des produits

### DIAPOSITIVE 1

Cette présentation a trait à l'application des réglementations et à la qualité des produits. Elle constitue une suite de la présentation sur les inspections des produits réglementés par le CBER et couvre les étapes après l'inspection.

### DIAPOSITIVE 2

Cette présentation est axée sur les mesures réglementaires, les rappels et les rapports d'écart des produits.

### DIAPOSITIVE 3

Après une inspection, la FDA demande à l'entreprise de prendre volontairement les mesures nécessaires, c'est à dire que celle-ci est censée remédier volontairement aux problèmes identifiés durant l'inspection. La FDA collabore avec les entreprises pour mettre en œuvre les mesures correctives nécessaires. Si les entreprises ne s'exécutent pas volontairement, elle prend des mesures pour veiller à ce que les réglementations soient appliquées. En cas de danger immédiat pour la santé, elle prend rapidement des mesures pour protéger la santé publique.

### DIAPOSITIVE 4

Après une inspection, la FDA peut adresser un formulaire 483 à une entreprise si des problèmes ont été constatés sur le site inspecté. Lorsque l'inspection est achevée, la première tâche de la FDA est de rédiger le rapport d'inspection de l'établissement (Establishment Inspection Report – EIR), où figure un compte-rendu de chaque observation notée dans le formulaire 483. Ce processus peut prendre un certain temps. L'un des rôles du chef de l'équipe d'inspection est d'obtenir et de réunir les rapports individuels des tâches attribuées à chacun des inspecteurs, qui formeront au final le rapport définitif de tous les inspecteurs de l'équipe. Achever ces tâches en temps voulu peut être compliqué par le fait que le travail de routine continue de s'accumuler sur les bureaux de tous ceux qui ont participé à l'inspection. Ce travail peut détourner l'attention des membres de l'équipe qui doivent travailler à leurs portions respectives de l'EIR. Il incombe au chef d'équipe de veiller à ce que toutes les pièces soient réunies. Outre la description de chacune des observations du formulaire 483, l'EIR comporte également des pièces jointes, qui servent de justificatifs à l'appui des constatations. Une fois que l'équipe a terminé le premier jet d'un EIR, les agents de contrôle effectuent un examen des éléments de preuve. Si l'entreprise a adressé ses réponses aux observations du formulaire 483 à la suite de l'inspection, l'EIR peut en tenir compte. En ce qui concerne les produits réglementés par le CBER, l'EIR est en général contrôlé d'abord par l'Office of Regulatory Affairs (bureau des affaires réglementaires), ou ORA, puis par le CBER.

En ce qui concerne les inspections à l'étranger, l'EIR est adressé directement au CBER pour analyse, puisque le CBER est l'administration qui gère les inspections à l'étranger.

### DIAPOSITIVE 5

Il est très important pour la FDA que la réponse de l'industrie au formulaire 483 soit sérieuse. Par ailleurs, la réponse doit être complète. Elle doit reprendre tous les points potentiels d'impact sur les produits, entre autres l'examen des autres lots mis en cause par les observations, ainsi que les dates d'application des mesures correctives qui ont été ou seront prises. La réponse devra également développer la portée des observations du formulaire 483 afin de couvrir tous les produits fabriqués ou d'autres étapes de fabrication qui pourraient bénéficier des mesures correctives d'ordre général et du contrôle d'impact sur les produits. L'entreprise doit examiner l'impact potentiel des observations sur le reste de ses opérations. La réponse fait souvent état d'une mesure corrective prise immédiatement et propose des corrections à long terme pour prévenir la réapparition des problèmes. Bien que la FDA souhaite recevoir une réponse ponctuelle, elle prend en compte la minutie par rapport à la rapidité.

#### DIAPOSITIVE 6

Les mesures réglementaires que la FDA peut prendre à la suite de constatations notées lors d'une inspection sont définies dans le Regulatory Procedures Manual (manuel des procédures réglementaires), ou RPM, qui est disponible en ligne. Elle peut opter d'avoir des réunions en matière de questions réglementaires avec une entreprise, de lui adresser des conseils sous forme de lettres ou de prendre des mesures pour faire appliquer les réglementations. Ces mesures appartiennent à deux catégories – les mesures administratives ou les mesures légales.

#### DIAPOSITIVE 7

En ce qui concerne les réunions en matière de questions réglementaires, la FDA appelle une entreprise pour lui demander une réunion. À ce stade, elle l'informe souvent des points qui seront abordés. L'approche reflète le fait que la FDA a des inquiétudes et qu'elle souhaite donner à l'entreprise l'occasion d'apaiser ces inquiétudes. Les entreprises doivent prendre très au sérieux de telles demandes de réunion.

#### DIAPOSITIVE 8

Il y a plusieurs types d'actions de conseils, qui prennent la forme de lettres de conseil officieuses. La première de ces lettres est une lettre d'avertissement. La FDA n'est pas tenue légalement d'adresser un avertissement avant de prendre une mesure pour faire appliquer les réglementations, mais l'envoi de ce type de lettre lui permet de faire part de sa position sans nécessairement prendre d'autres mesures. Une fois encore, cette mesure permet d'attirer l'attention d'une entreprise et, il faut l'espérer, de l'inciter à agir de plein gré.

#### DIAPOSITIVE 9

Une lettre d'avertissement exige une réponse de l'entreprise dans les 15 jours ouvrés suivant sa réception. Les lettres sont envoyées en express et sont également adressées par télécopie à l'entreprise. D'autres agences gouvernementales sont informées, de sorte que, en cas d'adjudication de marchés, elles connaîtront la situation. Il s'agit là d'un autre type d'incitation qui doit motiver l'entreprise à s'exécuter volontairement. Les lettres sont publiées sur le site web de la FDA. La réponse de l'entreprise à la lettre d'avertissement peut elle aussi être publiée, si elle le demande. La lettre d'avertissement fait également

état des insuffisances éventuelles de la réponse au formulaire 483. La première partie de la lettre d'avertissement souligne en général les points les plus sérieux constatés lors de l'inspection ; la deuxième partie dresse la liste des inquiétudes de la FDA relatives à la réponse au formulaire 483. La lettre d'avertissement est le dernier avis qu'envoie la FDA pour inciter l'entreprise à s'exécuter volontairement avant de prendre des mesures d'application plus sévères.

#### DIAPOSITIVE 10

L'autre type de lettre de conseil est la lettre d'avis. La lettre d'avis ne reflète pas le même degré d'inquiétude que la lettre d'avertissement. Elle fait simplement part à l'entreprise de l'existence de problèmes que la FDA tient à lui communiquer. La lettre peut demander une réponse.

La FDA n'informe pas les autres agences fédérales de l'envoi de cette lettre, qui ne contient pas d'avertissement, d'où son nom de lettre d'avis. En préparant la lettre d'avertissement et la lettre d'avis, l'agence les considère de la même manière en termes de procédure.

#### DIAPOSITIVE 11

Cette diapositive présente un tableau du nombre de lettres d'avertissement et de lettres d'avis qui ont été adressées durant les exercices de 2004 à 2009 pour des médicaments biologiques et des dispositifs. Le nombre des lettres augmente et baisse, sans tendance apparente dans un sens ou dans l'autre.

#### DIAPOSITIVE 12

Les lettres d'avertissement font référence à un certain nombre de citations, qui reviennent constamment. Les cinq citations les plus fréquentes ont trait à la fabrication des médicaments ; elles figurent sur cette diapositive. Elles comportent des renvois à des réglementations précises figurant dans le Code des réglementations fédérales (CFR), à la Partie 2-11, consacrée à la fabrication des médicaments. La citation la plus fréquente, 2-11 point 192, a trait au fait qu'un écart inexplicé d'un lot ou de l'un quelconque de ses composants n'a pas donné lieu à une enquête approfondie, ou encore qu'un lot ou l'un quelconque de ses composants ne répond pas à l'une de ses spécifications. Ce problème est toujours grave. La citation suivante, 2-11 point 22, a trait à l'unité de contrôle qualité et à ses carences.

La lettre d'avertissement fait part des carences et informe l'entreprise que l'unité de qualité n'assume pas sa responsabilité. La citation suivante, 2-11 point 160, a trait au fait que le dossier de spécifications n'a pas été élaboré de façon adéquate, rigoureusement scientifique, et qu'il n'y a pas de garantie que les spécifications ont été examinées et approuvées par l'unité de contrôle qualité. La citation suivante, 2-11 point 100, a trait au fait que l'entreprise n'a pas établi et suivi les procédures écrites, ou n'a pas justifié les écarts par rapport à ces procédures. Et enfin, la citation 2-11 point 113b a trait au fait que l'entreprise n'a pas établi et suivi de procédures adéquates pour prévenir la contamination microbienne. Étant donné que la plupart des produits du CBER subissent un traitement aseptique, il s'agit là d'un problème majeur.

### DIAPOSITIVE 13

La Partie 2-11 des réglementations du CFR s'applique aux médicaments ; toutefois, la FDA se soucie aussi des étapes en aval du processus de production. Si elle identifie des problèmes dans les étapes en aval, elle peut invoquer d'autres citations du CFR sur les produits intermédiaires des médicaments et sur les substances, citations qui ont trait à la production des produits et aux contrôles des procédés. Les citations peuvent aussi viser les enquêtes sur les défaillances, les insuffisances des bâtiments et des installations, le nettoyage ou l'entretien, les contrôles de laboratoire et, une fois de plus, comme pour les médicaments, les carences de l'unité de qualité générale.

### DIAPOSITIVE 14

En ce qui concerne les dispositifs biologiques, les cinq citations qui figurent le plus souvent dans les lettres d'avertissement sont très similaires. Bien que les réglementations soient différentes, les textes sont très similaires aux textes sur les médicaments, par exemple l'absence et le défaut de maintien de procédures de contrôle des processus.

### DIAPOSITIVE 15

Venons-en maintenant aux mesures destinées à faire appliquer les réglementations. Quels sont les facteurs qui interviennent dans la décision de prendre de telles mesures ? Une série de faits est examinée. Premièrement, l'historique concernant le respect des réglementations par l'entreprise. Les infractions actuelles sont-elles similaires à celles qui ont déjà été constatées ou sont-elles des récidives ? Il arrive parfois que l'on constate la même infraction au cours de plusieurs inspections. L'entreprise a-t-elle omis de remplir ou de poursuivre les engagements qu'elle a pris ? Les infractions actuelles sont-elles intentionnelles ou flagrantes ? Les infractions actuelles présentent-elles un potentiel légitime de blessures ou de mort ? Aucune considération n'est déterminante par elle-même, sauf si l'infraction présente un potentiel légitime de blessures ou de mort.

### DIAPOSITIVE 16

Passons maintenant aux mesures administratives. Ces mesures sont en fait destinées à faire appliquer les réglementations.

Les mesures administratives du CBER se classent en deux catégories – celles qui s'appliquent aux produits homologués et celles qui s'appliquent aux produits à base de cellules et tissus d'origine humaine ou dérivés des cellules et tissus humains (HCT/P). En ce qui concerne les produits homologués, une suspension de licence est sollicitée en cas de danger immédiat pour la santé. En ce qui concerne les infractions continues aux formalités de licence et aux bonnes pratiques de fabrication actuelles (BPFA), une révocation de licence peut être sollicitée. D'une manière générale, avant de révoquer une licence, un avis d'intention de révocation est envoyé. Cet avis fait part au destinataire de l'intention de la FDA de révoquer la licence de l'entreprise pour non-conformité continue. La lettre attire en général l'attention de l'entreprise. En ce qui concerne les HCT/P, s'il y a des infractions substantielles aux réglementations qui régissent les HCT/P, une ordonnance de retenue, de rappel et/ou de destruction des produits peut être

rendue. En cas d'infractions substantielles et de danger pour la santé, une ordonnance de cessation de fabrication des HCT/P peut être rendue.

#### DIAPOSITIVE 17

Voici quelques exemples. L'année 2006 a été très intense pour les fabricants de tissus. Biomedical Tissue Services (BTS), a reçu une ordonnance de cessation de fabrication le 31 janvier 2006. Donor Referral Services (DRS), en a reçu une le 18 août 2006. Le problème avait trait à des tissus déjà distribués, qui ont fait l'objet d'un rappel, mais la FDA a toutefois établi que la gravité des infractions de ces entreprises constituait un danger pour la santé, qui a donné lieu à ces mesures sans précédent.

#### DIAPOSITIVE 18

En ce qui concerne l'ordonnance adressée à BTS, l'entreprise ne dépistait pas adéquatement les facteurs de risque de maladie transmissible pertinente chez les donneurs. La FDA a constaté que dans de nombreux cas les certificats de décès ne correspondaient pas aux certificats de décès délivrés par les autorités de santé de l'État, notamment en termes de cause, de lieu, d'heure des décès et d'identité des parents les plus proches.

#### DIAPOSITIVE 19

L'affaire BTS a donné lieu à des poursuites entamées par différentes autorités et a abouti à un certain nombre de condamnations individuelles au pénal. Les chefs d'accusation comprenaient notamment vol de corps, falsification, vol au premier degré et corruption d'entreprise ; les personnes ont été condamnées de 6 ans et demi à 58 ans de prison. La FDA a coopéré avec les autorités fédérales, les autorités d'État et les autorités locales dans le cadre de ces poursuites.

#### DIAPOSITIVE 20

L'ordonnance adressée à DRS était très similaire à l'ordonnance adressée à BTS. Dans bon nombre de cas, les informations fournies par DRS ne correspondaient pas aux certificats de décès obtenus par la FDA dans l'État où les décès s'étaient produits. Par exemple, la cause, le lieu ou l'heure des décès ne correspondaient pas aux certificats de décès de l'État. Cette affaire a également donné lieu à des poursuites judiciaires de personnes.

#### DIAPOSITIVE 21

Munie de ces ordonnances, la FDA a contacté ses homologues étrangers dans les pays qui avaient reçu les HCT/P en question et leur a fait part des développements. En ce qui concerne BTS, environ 25 000 produits avaient été expédiés à l'étranger, soit un nombre appréciable. En ce qui concerne DRS, le nombre de produits expédiés était substantiellement moindre.

#### DIAPOSITIVE 22

Venons-en maintenant aux mesures légales. Les mesures légales auxquelles la FDA peut avoir recours sont la saisie, l'injonction, le jugement convenu et les poursuites.

### DIAPOSITIVE 23

Une saisie, qui est essentiellement un mandat de saisie de biens, permet à la FDA de saisir les biens d'une entreprise. Une ordonnance est rendue par un juge ou un magistrat du tribunal fédéral américain. La FDA présente une déclaration sous serment et autres éléments permettant d'établir une cause probable d'infraction à la loi sur les produits alimentaires, les médicaments et les produits cosmétiques. Il est peu probable que l'entreprise reçoive un préavis de saisie. L'objectif du CBER est de pouvoir lancer une saisie dans les trois jours qui suivent une recommandation venant du terrain.

### DIAPOSITIVE 24

Lors d'une saisie, les biens en question sont habituellement saisis par des huissiers (U.S. Marshals), qui peuvent être accompagnés d'agents ou d'enquêteurs de la FDA. Les biens sont alors placés sous juridiction du tribunal fédéral ; ils ne sont par conséquent pas accessibles à l'entreprise ou à la FDA.

### DIAPOSITIVE 25

Une injonction est une ordonnance de la cour enjoignant à une entreprise de faire ou de s'abstenir de faire quelque chose. L'injonction doit être approuvée et déposée par l'Office of Consumer Litigation (bureau du contentieux des consommateurs) au ministère de la Justice. L'entreprise reçoit un préavis de dépôt. L'injonction confère à la FDA le pouvoir d'inspecter les installations aux frais de l'entreprise, de mettre fin aux opérations et de disposer des biens. Les violations des modalités de l'injonction peuvent conduire à des outrages de nature civile ou pénale.

### DIAPOSITIVE 26

Un jugement convenu se situe à un degré au-dessous de l'injonction. Il s'agit d'une ordonnance de la cour agréée par les deux parties. Le jugement convenu peut être permanent ou limité. Il peut être précis ou large. Et surtout, il permet au fabricant de continuer à fabriquer et à distribuer des produits médicalement nécessaires si certaines conditions sont remplies.

La distribution de certains produits ne sera peut-être pas autorisée, mais la FDA peut exclure les produits qui sont médicalement nécessaires et qui peuvent, dans certaines conditions, continuer à être fabriqués et distribués. Dans un jugement convenu, les noms des personnes peuvent aussi être cités spécifiquement.

### DIAPOSITIVE 27

Les poursuites civiles peuvent conduire à des amendes administratives pour déclarations mensongères ou entraves à une enquête, par exemple lorsqu'une personne détruit des documents pendant une inspection de la FDA, omet sciemment de révéler certains points, s'oppose aux enquêteurs de la FDA et fournit des services tout en étant frappée d'interdiction. Si une personne est frappée d'interdiction et continue à fournir des services, elle est passible de poursuites civiles.

### DIAPOSITIVE 28

Poursuites pénales. Des poursuites pénales peuvent être précédées d'une audience pour outrage à une ordonnance civile, en vertu de l'article 305. Une violation du Titre 18 peut conduire à des poursuites pénales. Ce type de violation concerne les voies de fait sur des employés fédéraux dans le cadre de leurs fonctions, par exemple des enquêteurs durant une inspection. Autres exemples de violations du Titre 18 : complot pour frauder les États-Unis ou fraudes postales.

#### DIAPOSITIVE 29

Rappels. Le Code des réglementations fédérales définit les rappels comme étant des mesures volontaires qui se substituent aux procédures que peut entamer la FDA devant un tribunal pour retirer un produit ou pallier à ses défauts. Ces mesures sont prises volontairement par une entreprise pour assumer sa responsabilité de protéger la santé publique.

Les rappels sont répertoriés en Classe I, Classe II ou Classe III. La Classe I représente le plus grand danger pour la santé. Dans la vaste majorité des cas, les rappels du CBER sont volontaires.

#### DIAPOSITIVE 30

Voici une ventilation des rappels de produits du CBER par nombres de lots entre les exercices 2005 et 2008. Bien que ces chiffres établissent clairement que le plus grand nombre de rappels concerne le sang, ils sont quelque peu faussés dans la mesure où une unité de sang est considérée comme étant un lot de produit. En ce qui concerne les produits autres que le sang, un lot peut être composé de centaines, de milliers ou de dizaines de milliers d'unités. Ces chiffres ne révèlent par conséquent qu'une partie du contexte.

#### DIAPOSITIVE 31

En ce qui concerne les HCT/P, durant les exercices 2006 et 2007, il y a eu 13 et 7 rappels de Classe I, respectivement. Dans la vaste majorité des cas, ces rappels avaient trait aux affaires BTS et DRS dont il a déjà été question. Par exemple, 9 des 13 rappels en 2006 et 5 des 7 rappels en 2007 ont concerné BTS ou DRS. Le CBER a lancé 4 rappels de Classe I durant l'exercice 2008, dont trois étaient des rappels de HCT/P.

#### DIAPOSITIVE 32

Les réglementations exigent l'envoi de rapports d'écarts pour les produits biologiques et les HCT/P. En ce qui concerne les produits biologiques et le sang, la réglementation a été promulguée en 2001. Les rapports doivent être adressés au plus tard 45 jours à partir de la date de constat de l'écart. En ce qui concerne les HCT/P, la réglementation a été promulguée en 2005.

#### DIAPOSITIVE 33

Quels sont les faits signalés dans un rapport d'écart de produit biologique (Biological Product Deviation Report, ou BPDR) ? Très spécifiquement, le rapport fait état d'un écart par rapport aux BPF, aux réglementations, normes ou spécifications, écart qui est susceptible de modifier la sécurité, la pureté et l'efficacité du produit ; le rapport peut

aussi faire état d'un événement inattendu ou imprévisible susceptible de modifier la sécurité, la pureté et l'efficacité d'un produit distribué et qui survient dans un établissement ou dans un établissement sous contrat. Si le produit n'a pas quitté le contrôle du fabricant et qu'il n'a pas été distribué, l'envoi d'un BPDR n'est pas nécessaire.

#### DIAPOSITIVE 34

En ce qui concerne les HCT/P, quels sont les faits à signaler ? Premièrement, un événement qui représente un écart par rapport aux réglementations applicables sur la prévention des maladies transmissibles, de la transmission ou de la contamination. Deuxièmement, un événement inattendu et imprévisible susceptible d'être lié à la transmission réelle ou potentielle de maladies transmissibles – ou susceptible d'entraîner la contamination des HCT/P. Troisièmement, des écarts par rapport aux bonnes pratiques tissulaires de base et aux HCT/P distribués. Une fois encore, l'entreprise est tenue de signaler les écarts qui surviennent dans son établissement ou dans un établissement qu'elle a chargé d'effectuer une étape de fabrication sous accord contractuel ou autre arrangement. Les écarts doivent également faire l'objet de rapports dans les 45 jours suivant le constat.

#### DIAPOSITIVE 35

Pour veiller au respect de la loi, la FDA a recours à une large gamme de stratégies et d'outils d'application des réglementations, soit en faisant part de ses inquiétudes, soit en entamant des poursuites pénales devant le ministère de la Justice.

#### DIAPOSITIVE 36

Ceci conclut la présentation « Application des réglementations et qualité des produits ».

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