

Chapitre 8 : réclamations, défauts qualité et rappels de produits

Principe

Afin de protéger la santé publique et la santé animale, 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 vétérinaire 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) avec un médicament ou un médicament expérimental, 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 sous-traitées, un contrat doit définir le rôle 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 impliquées 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 et 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.

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

8.3. Le recours à des équipes pluridisciplinaires doit être envisagé, et inclure des personnes

formées à la Gestion de la Qualité.

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

Procédures de traitement et d'investigation des réclamations incluant de potentiels défauts qualité

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

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

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

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

8.9. Lorsqu'une enquête pour défaut de qualité est ouverte, des procédures doivent être en place pour couvrir au minimum les points suivants:

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

préventives (CAPAs) appropriées pour le problème donné et d'évaluer l'efficacité de ces actions.

Investigations et prise de décision

- 8.10.** L'information rapportée en lien avec d'éventuels défauts qualité 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 découvre ou suspecte un défaut qualité sur un lot, il convient d'examiner d'autres lots et, dans certains cas, d'autres produits pour déterminer s'ils présentent le même défaut, en particulier ceux 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 rapidement pour garantir la sécurité du patient et doivent être proportionnées au niveau de risque considéré.
- 8.14.** Etant donné que les informations complètes sur la nature et l'étendue du défaut qualité peuvent ne pas 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.
- 8.15.** Le fabricant doit déclarer dès que possible au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché/au promoteur ainsi qu'à toutes les autorités compétentes concernées, tout défaut qualité pouvant être à l'origine d'un rappel du produit ou d'une restriction de sa distribution.

Analyse des causes principales et actions correctives et préventives

- 8.16.** Une analyse de niveau approprié de la cause principale doit être réalisée pour l'investigation des défauts qualité. Dans les cas où la(es) vraie(s) cause(s) principale(s) du défaut qualité ne peut (peuvent) être déterminée(s), il convient d'identifier la(les) cause(s) la(les) plus probable(s) et d'y remédier.
- 8.17.** Lorsqu'une erreur humaine est suspectée ou identifiée comme étant la cause du défaut qualité, cela doit être formellement justifié et une attention particulière doit permettre de s'assurer que des erreurs ou problèmes lié(e)s au procédé, aux procédures et aux systèmes mis en place n'ont pas été oubliés.
- 8.18.** Des CAPA adaptées doivent être identifiées et mises en œuvre suite à un défaut qualité. L'efficacité de ces mesures doit être suivie et évaluée.
- 8.19.** Les enregistrements des défauts qualité doivent être revus et des analyses de tendance

réalisées régulièrement pour permettre l'identification de tout problème particulier ou récurrent nécessitant une attention particulière.

Rappels de produit et autre mesures eventuelles de reduction du risque

- 8.20.** Des procédures écrites concernant l'organisation des rappels et les mesures de réduction de risques doivent être établies, régulièrement révisées et mises à jour lorsque nécessaire.
- 8.21.** Après commercialisation d'un produit, tout retrait du circuit de distribution de ce produit suite à un défaut qualité doit être considéré et géré comme un rappel (cette disposition ne s'applique pas au retrait (ou retour) d'échantillons de produit du circuit de distribution pour faciliter l'investigation liée à un défaut qualité).
- 8.22.** Les rappels doivent pouvoir être entrepris rapidement et à tout moment. Dans certains cas, l'initiation des rappels peut être nécessaire pour protéger la santé publique et animale avant d'avoir établi la(es) cause(s) principale(s) et l'étendue du défaut qualité.
- 8.23.** Les dossiers de distribution des lots/produits doivent être mis rapidement à la disposition des personnes responsables des rappels et doivent contenir suffisamment d'informations sur les grossistes et les clients approvisionnés directement (adresse, numéro de téléphone et/ou télécopie pendant et hors des heures de travail, lots et quantités livrés) même lorsqu'il s'agit de produits exportés et d'échantillons gratuits de médicament.
- 8.24.** Pour les médicaments expérimentaux, tous les sites d'investigation doivent être identifiés et les pays de destination indiqués. Lorsque les médicaments expérimentaux ont une autorisation de mise sur le marché, le fabricant doit, en collaboration avec le promoteur, informer le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de tout défaut qualité qui pourrait être lié au médicament autorisé. Le promoteur doit mettre en place une procédure permettant la levée rapide des produits aveugles lorsqu'un rappel immédiat est requis. Le promoteur doit veiller à ce que la procédure ne révèle l'identité du produit aveugle qu'en cas de stricte nécessité.
- 8.25.** Le niveau de rappel dans le circuit de distribution doit être défini en concertation avec les autorités compétentes, en prenant en considération le risque potentiel pour la santé publique et animale et les conséquences liées à ce rappel. Les autorités compétentes doivent également être informées lorsqu'aucun rappel n'est proposé pour un lot défectueux en raison du dépassement de la date de péremption (par exemple pour les produits à durée de conservation courte).
- 8.26.** L'ensemble des autorités compétentes concernées doit être informé au préalable de toute intention de rappel de produit. Pour des problèmes très sérieux (par exemple ceux pouvant avoir potentiellement un impact sérieux sur la santé publique et animale), des actions rapides visant à réduire les risques (par exemple un rappel de produit) sont susceptibles d'être prises avant d'avoir informé les autorités compétentes. Dans la mesure du possible, tout doit être mis en œuvre pour que ces actions soient prises en accord avec les autorités compétentes concernées.
- 8.27.** Lorsqu'une proposition de rappel concerne plusieurs pays, les conséquences spécifiques à chaque pays doivent être prises en considération. Dans ce cas, des mesures de réduction des risques appropriées doivent être discutées avec les autorités compétentes concernées. Selon son usage thérapeutique, le risque de rupture de stock d'un médicament sans alternative autorisée doit être pris en compte lors de toute décision de mesure de réduction des risques telle qu'un rappel de lot. Toute décision de ne pas procéder à une mesure de réduction des risques qui aurait été par ailleurs requise, doit être prise en accord avec l'autorité compétente.
- 8.28.** Les produits rappelés doivent être identifiés et stockés séparément dans une zone

sécurisée dans l'attente d'une décision sur leur sort. Le statut de tous les lots rappelés doit être formellement établi et documenté. La justification de toute décision de retraitement de produits rappelés doit être documentée et discutée avec l'autorité compétente concernée. La durée de conservation restante des lots retraités destinés à être remis sur le marché doit aussi être prise en compte.

- 8.29.**Le déroulement du rappel doit être enregistré jusqu'à sa clôture et un rapport final doit être préparé comportant une réconciliation des quantités distribuées et récupérées des produits/lots concernés.
- 8.30.**L'efficacité des dispositions en place pour effectuer des rappels doit être périodiquement évaluée pour confirmer qu'elles restent fiables et adaptées. Ces évaluations doivent être réalisées pendant et en-dehors des heures de bureau, et la nécessité de procéder à des exercices de simulation doit être envisagée. Cette évaluation doit être documentée et justifiée.
- 8.31.**En plus des décisions de rappels, d'autres mesures de réduction des risques liés aux défauts qualité peuvent être envisagées, comme la diffusion d'avertissements auprès des professionnels de santé liés à l'utilisation d'un lot potentiellement défectueux. Ces situations doivent être considérées au cas par cas et discutées avec les autorités compétentes concernées.