Programme de contrôle et méthode d'analyse

PUBLIÉ LE 25/01/2023 - MIS À JOUR LE 29/05/2026

Le contrôle en laboratoire effectué par les équipes de l'ANSM apporte une expertise technique et scientifique indépendante sur la qualité des produits de santé et sur leur sécurité d'emploi.

La surveillance de marché des produits de santé intervient après leur autorisation de mise sur le marché et en complément des essais libératoires des titulaires d'AMM. Elle mobilise de nombreux acteurs pour garantir la qualité et la fiabilité des analyses réalisées.
A chaque étape du processus, la Direction des contrôles (CTROL) met tout en œuvre afin d'optimiser les délais entre la demande des échantillons et l'externalisation des résultats.

Elaboration des programmes de contrôle

Les programmes de contrôle sont élaborés à échéances définies et tiennent compte des capacités analytiques en termes de méthodes, techniques, appareillages et moyens humains. Des partenariats externes sont possibles en cas de nécessité de mettre en œuvre des techniques spécifiques ou des matériels non disponibles dans les laboratoires de l'ANSM.

Chaque programme est issu des résultats d'une analyse de risque centrée sur le patient. Cette analyse permet de sélectionner et cibler les produits présentant un risque potentiel de défaut qualité qui pourrait avoir un effet délétère sur le patient.

Cette approche, qui inclue également la sélection des paramètres contrôlés, permet de concentrer les ressources sur les produits présentant un risque patient élevé. Ce risque peut également être lié à une information incomplète ou erronée sur les caractéristiques ou les modalités d'utilisation du produit de santé, dans la mesure où il peut induire une perte de confiance envers un traitement.

Le programme fait l'objet d'échanges au sein de l'ANSM dans le but de recueillir les attentes issues de sources différentes (équipes en charge de la pharmacovigilance, de la gestion des ruptures de stocks ou des alertes patients, informations des industriels…), et de les informer du programme afin d'éviter la planification de contrôles inopportuns, par exemple en cas de procédures de retrait ou de suspension d'AMM en cours ou à venir, de modification d'AMM en cours, de réévaluation du rapport bénéfice/risque…).

Cas des médicaments

Les médicaments et matières premières qui entrent dans le programme de contrôle sont triés par substance(s) active(s) et chaque molécule constitue une série dont la méthodologie d'analyses passe par plusieurs étapes :

- chaque série fait l'objet d'une étude approfondie des référentiels opposables, principalement :
  - les dossiers d'autorisation de mise sur le marché (AMM) des spécialités à base de la molécule ciblée, commercialisées en France,
  - la Pharmacopée européenne en vigueur,
  - autres référentiels (ICH,…).

Cela permet de définir les paramètres les plus critiques pour le produit analysé pour définir avec pertinence les analyses à réaliser (principalement contrôles physicochimiques, microbiologiques, et vérification des mentions de l'étiquetage.)

A partir de là, tous les échantillons sont analysés selon la même méthode analytique sélectionnée lors de la phase

d’étude approfondie, sur la base de plusieurs critères :

- performances de la méthode,
- nature des réactifs utilisés,
- facilité de mise en œuvre de la méthode,
- durée de l’analyse.

A savoir

La dissolution constitue une exception.
Dans ce cas, la méthode mise en œuvre est généralement celle qui est décrite dans le dossier d’AMM de la spécialité correspondante.
Seule la quantification de la substance active est réalisée selon une méthode commune.

Le choix des essais à réaliser et des méthodes d’analyses à mettre en œuvre conditionne les quantités d’échantillons demandées.
Conformément au cadre réglementaire, l’ANSM demande aux titulaires d’AMM les échantillons du ou des produits de santé concernés. La demande se fait par mail.

Dans un premier temps, les numéros des lots disponibles sont demandés afin que l’ANSM puisse sélectionner le/les lot(s) à analyser.
La nature des échantillons (produit fini, substances actives, impuretés, substances de référence, placebo, excipient,...) et les quantités demandées sont définies en tenant compte :

- des essais réalisés,
- des méthodes choisies,
- des procédures internes, notamment en cas de re-contrôle,
- des éventuels transferts de méthode.

Afin de satisfaire à toutes ces contraintes, les quantités demandées sont toujours supérieures aux quantités réellement nécessaires aux contrôles de routine à des fins libératoires.
Dans le cas où plusieurs dosages sont disponibles, les volumes de vente des spécialités peuvent permettre d’orienter le choix vers l’un des dosages.
Les demandes incluent un certain nombre de documents : fiches de données de sécurité et certificats d’analyse des produits transmis,...

A savoir

Pour les séries contenant plus de dix spécialités, les demandes d’échantillons sont rationnalisées selon une approche par modélisation statistique. Cela permet de rassembler les spécialités par groupe et de limiter le nombre d’essais, afin de réduire la quantité d’échantillons demandés.

Les analyses réalisées dans les laboratoires de l’ANSM sont effectuées dans le respect des exigences de la norme ISO 17025.

La mise en œuvre des analyses d’une série est soumise à plusieurs contraintes :

- délai de transmission des échantillons demandés et des documents associés,
- réception des éléments nécessaires à l’analyse (substances de référence, réactifs, consommables),
- validité de certains échantillons ou substances de référence,
- disponibilité de l’équipement scientifique.

Il arrive que les analyses programmées soient interrompues par des essais non programmés dont les délais d'analyse sont contraints par des obligations de santé publique ou des procédures judiciaires.

Les laboratoires de l'ANSM sont en outre inclus dans le Réseau Européen des Laboratoires de Contrôle des Médicaments, ou OMCLs, sous la direction du Conseil de l'Europe.

Au terme des essais d'une série, les résultats d'analyses sont formalisés par l'édition d'un bulletin d'analyses (BA) et/ou d'une note de synthèse, le cas échéant.

Dès validation, les BA sont adressés de façon simultanée aux titulaires d'AMM concernés dans un délai de 6 mois à compter de la réception de l'intégralité des échantillons.

En cas de résultats non-conformes, le pôle « Défauts Qualité » de l'ANSM est saisi et notifie le résultat au titulaire d'AMM. Un suivi du ou des résultat(s) non conforme(s) est activé, en lien avec l'équipe de l'ANSM en charge des analyses.
Ce suivi peut s'étaler sur plusieurs mois, en fonction des problématiques, des délais de réponse des laboratoires et d'éventuels nouveaux contrôles.

Les contrôles sont effectués dans un contexte national ou dans un contexte de coordination européenne. Ils concernent l'ensemble des produits de santé.

L'objectif de ces contrôles est de :

- confirmer la qualité des produits,
- éviter l'arrivée sur le marché de lots de qualité imparfaite,
- détecter des défauts de qualité et engager des actions correctives et préventives,
- contribuer à la gestion des alertes de santé publique,
- détecter les produits de santé falsifiés.

Les résultats des contrôles contribuent à de nombreuses actions conduites par l'ANSM :

- libération des lots de vaccins et de médicaments dérivés du sang avant leur commercialisation,
- surveillance du marché dans le cadre de campagnes de contrôles programmées ou, à l'inverse, dans un contexte dit "d'urgence" en réponse à des situations d'origines diverses,
- aide aux décisions d'autorisation de mise sur le marché (AMM),
- actions correctives ou préventives,
- révision des dossiers,
- mesures de police sanitaire...

Par ailleurs, l'ANSM joue un rôle majeur au sein du réseau européen des Laboratoires Officiels de Contrôle des Médicaments (réseau des OMCLs) piloté par la Direction Européenne de Qualité du Médicament et soins de santé (EDQM).

Cas des médicaments génériques

Méthodologie suivie pour la sélection par analyse de risque :

La construction du programme annuel de surveillance de marché des médicaments est fondée sur le principe de l'analyse de risque selon un modèle défini au sein du réseau OMCLs. Ce modèle repose sur la cotation de plusieurs facteurs qui aboutit à un score final permettant de classer les spécialités.
Compte tenu du nombre de spécialités commercialisées en France, une sélection est effectuée selon ce principe.

Analyse de risque sur l'ensemble des spécialités pressenties.
(Outil : Grille analyse de risque européen)

↓

Tri selon critères préalablement définis (fonction des capacités analytiques)

A noter que pour les produits européens bénéficiant d'une AMM selon une procédure de reconnaissance mutuelle ou décentralisée, une base de données européenne (sous l'égide du conseil de l'Europe) permet aux OMCLs d'échanger leurs programmes de surveillance du marché. Ainsi, l'ANSM peut contrôler des produits envoyés par un autre OMCL, ou leur adresser des échantillons, dans un souci de mutualisation des moyens et d'optimisation des ressources.

Les spécialités à contrôler sont extraites des bases de données de l'ANSM en privilégiant comme critère de tri les AMM récentes mais également d'autres critères jugés pertinents. L'analyse de risque est réalisée en utilisant la grille de cotation du réseau européen des OMCLs. Cette analyse de risque comprend 11 facteurs répartis en 3 catégories :

- risques liés à la probabilité d'occurrence d'un défaut qualité (produit complexe, sensible...par exemple),
- risques liés au danger en cas de défaut qualité (voie d'administration, population cible vulnérable...par exemple),
- risques liés à l'exposition (volumes de ventes, produits connus comme pouvant être de leur indication...par exemple).

Le score final est une combinaison mathématique de ces 3 catégories.

A noter que les médicaments bénéficiant d'une procédure centralisée sont également inclus dans un programme spécifique géré par l'EDQM pour l'EMA.

A ces molécules/médicaments sélectionnés, s'ajoutent les différentes sollicitations internes ou externes à l'ANSM qui peuvent être formulées tout au long de l'année.

Les analyses réalisées dans un contexte d'urgence ne peuvent par nature pas être incluses dans le programme de contrôle, leur nature et leur volumétrie peuvent cependant avoir un impact sur le programme et nécessiter le report, voire la suppression de certains contrôle considérés comme moins prioritaires.

Cas des dispositifs médicaux

De par la nature très diverse des dispositifs médicaux (DM), leur analyse de risque, préalable à la définition du programme de contrôle, repose sur des modalités différentes de celles utilisées pour les médicaments. Néanmoins, une approche comparable, basée sur le patient et les risques qu'il peut prendre avec l'utilisation de certains DM est en cours de formalisation. L'approche envisagée reprend les grands principes énoncés pour la sélection des médicaments à contrôler (combinaison de risques de survenue d'un défaut qualité ou de fonctionnalité, risques d'effets délétères si survenue et exposition des patients). Compte tenu de cette grande variabilité et des capacités analytiques de l'ANSM, ce programme de contrôle implique de développer des partenariats avec des structures externes (en place pour les tests mécaniques et de fatigue par exemple).
Cette approche s'inscrit pleinement dans l'application du nouveau règlement européen sur les DM.