

# LE CONTRÔLE DE LA QUALITÉ DES PRODUITS DE SANTÉ EN LABORATOIRE

Afin de disposer d'une expertise technique et scientifique indépendante, l'ANSM dispose de ses propres laboratoires d'analyses. Elle y réalise des contrôles de natures diverses (biochimiques, immunologiques, physico-chimiques, biologiques, microbiologiques, immuno-hématologiques) sur l'ensemble des produits de santé (déjà sur le marché ou en cours d'autorisation) pour s'assurer de leur qualité et de leur sécurité d'emploi.

Ces contrôles sont effectués en prenant en compte les critères et les méthodes d'analyses de la Pharmacopée. Cet ouvrage réglementaire définit les critères de pureté des matières premières ou des préparations entrant dans la fabrication des médicaments (à usage humain et vétérinaire) voire leur contenant, ainsi que les méthodes d'analyses à utiliser pour en assurer leur contrôle. La Pharmacopée comprend les textes de la Pharmacopée Européenne, ainsi que ceux de la Pharmacopée française.

En 2022, l'ANSM a notamment mené une étude pour mesurer les forces « d'appui » de certains collyres et a réalisé plusieurs contrôles afin de prolonger la durée de conservation de lots de vaccins contre le virus mpox. Enfin, suite à des analyses comparatives, l'ANSM a demandé un rappel de lots de lénalidomide, un anti-cancéreux indiqué dans le traitement du myélome multiple et du lymphome.

**Pour en savoir plus sur le contrôle de la qualité des produits de santé en laboratoire :**  
<https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/nos-missions/assurer-la-securite-des-produits-de-sante/p/controler-la-qualite-des-produits#title>

## Collyres : réalisation d'une étude pour faciliter l'observance des traitements

Dans le cadre d'une problématique d'observation de faible substitution des spécialités génériques pour les collyres antiglaucomeux, plusieurs médicaments ont été identifiés parmi lesquels la famille des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, pour laquelle le princeps représente près de la moitié des volumes de vente (d'après les données du GERS officine, 2021). L'observance de ces traitements revêt une importance particulière et plusieurs facteurs rentrent en ligne de compte pour l'assurer, dont la facilité d'administration. Sur ce point, le conditionnement primaire est à considérer, son ergonomie (forme, dimension) étant le principal facteur influant sur la force « d'appui » nécessaire à l'expulsion d'une goutte. Dans ce contexte, une étude a été menée par les laboratoires de l'ANSM en collaboration et au sein du Laboratoire de Mécanique et Génie Civil (UMR CNRS) pour mesurer les forces « d'appui » de certains collyres.

Les valeurs de force enregistrées ont été collectées et comparées entre elles, en vue d'identifier d'éventuelle(s) différence(s) selon les spécialités. Pour celles à base de Brinzolamide, une différence de force requise pour l'expulsion d'une goutte a été observée entre le princeps et les génériques. D'autres spécialités ont été testées (analogues de prostaglandines), sans que des différences notables ne soient observées.

Suite à la transmission de ces résultats de force « d'appui » aux titulaires d'AMM, deux laboratoires ont décidé de changer le conditionnement de leur spécialité (famille des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique) en jouant sur la taille des flacons afin de le rendre plus maniable, tout en exerçant plus facilement une déformation des parois.

Ces travaux ont été présentés au niveau européen (*CAP annual meeting 2022*) et feront également l'objet d'une présentation auprès de la Société Française d'Ophtalmologie (SFO) en 2023.

Ces études de mesures de force « d'appui » vont être étendues à d'autres collyres ciblés en 2023, notamment des collyres multidoses sans conservateurs, afin de vérifier que celles-ci sont adéquates pour une bonne administration. Les capacités de préhension évoluant avec l'âge et les pathologies, il demeure en effet que la facilité d'administration d'un collyre reste un facteur majeur pour assurer son observance.

## Vaccins antivirus mpox : durée de conservation prolongée après contrôles par l'ANSM<sup>46</sup>

Suite à l'apparition de cas confirmés d'infection par le virus mpox en France mi-mai 2022, la Haute Autorité de santé (HAS) a été saisie afin de préciser la stratégie vaccinale à mettre en œuvre pour réduire la transmission interhumaine du virus. La recommandation a porté sur l'utilisation de deux vaccins dits de « troisième génération » : Imvanex (AMM en Europe sur l'indication variole initialement avec extension d'indication par la suite) et Jynneos (AMM aux Etats-Unis sur les deux indications variole et mpox), produits par la firme Bavarian Nordic, pour une stratégie réactive en post-exposition et en pré-exposition pour les personnes les plus à risque. Ces deux vaccins sont identiques en termes d'efficacité et de profil de tolérance.

Dans le cadre de ses missions, l'ANSM est notamment chargée de la sécurité d'emploi des vaccins disponibles en France. Des analyses sur les lots de vaccins Imvanex contre la variole sont ainsi régulièrement réalisées par les laboratoires de contrôle de l'ANSM, indépendamment et en complément des analyses que le fabricant Bavarian Nordic est tenu de réaliser.

Compte tenu de nouvelles données de stabilité disponibles, incluant notamment le contrôle régulier de sa qualité, de sa stabilité et de son activité par le fabricant et par les laboratoires de contrôle de l'ANSM, la durée de conservation a pu être prolongée à plusieurs reprises :

- La durée de conservation du vaccin Imvanex stocké à  $-50^{\circ}\text{C} \pm 10^{\circ}\text{C}$ , telle que mentionnée dans l'autorisation de mise sur le marché européenne, est ainsi passée de 2 ans à 5 ans ;
- Des analyses ont été réalisées à intervalles réguliers jusqu'en 2022. En mars 2022, les derniers contrôles réalisés dans les laboratoires de l'ANSM ont de nouveau confirmé la qualité et la stabilité du lot détenu ;
- En juin 2022, le fabricant Bavarian Nordic a fourni de nouvelles données de stabilité ; celles-ci confirment la stabilité du produit après 9 ans de conservation à  $-80^{\circ}\text{C} \pm 10^{\circ}\text{C}$ . Comme pour d'autres médicaments, les études de stabilité réalisées par l'industriel se poursuivent et de nouvelles données pourraient conduire à faire évoluer à nouveau les conditions de conservation et stockage du vaccin.

<https://ansm.sante.fr/uploads/2022/08/11/20220725-monkey-pox-protocole-note-info-pds-maj-110822-vf.pdf>

## Anticancéreux (Lénalidomide) : mise en évidence d'une non-conformité et rappel de lots

Des signaux de pharmacovigilance décrivant la survenue d'effets indésirables ont été identifiés suite à la substitution récente de la spécialité princeps Revlimid par des génériques à base de lénalidomide. Dans ce cadre, l'ANSM a réalisé des analyses comparatives, notamment au niveau de la teneur en substance active. Le lénalidomide est un anti-cancéreux indiqué dans le traitement du myélome multiple et du lymphome.

L'apparence et l'identification de la substance active ont été trouvées conformes. L'essai d'uniformité des préparations unidoses selon la méthode d'uniformité de teneur (selon la Pharmacopée européenne) a été réalisé pour chaque spécialité. Les résultats ont été trouvés conformes aux spécifications des dossiers d'AMM sauf pour une spécialité Lenalidomide Accord 2,5 mg qui a par conséquent fait l'objet d'un rappel de lots. Néanmoins, cette non-conformité n'a été mise en évidence que sur un faible dosage par ailleurs moins utilisé (sauf en adaptation de posologie) et n'est pas directement la cause des effets indésirables ayant entraîné les déclarations de pharmacovigilance (qui portaient sur des dosages plus élevés).

<https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/lenalidomide-accord-2-5-mg-gelule-laboratoire-accord-healthcare-france>

---

<sup>46</sup> Lire aussi « Épidémie de mpox : l'ANSM contribue à une stratégie vaccinale réactive », page 53.

- **Tests rapides d'orientation diagnostique : réalisation d'une étude sur leur sensibilité**  
Dans le cadre d'une investigation suite à l'isolement chez des patients décédés d'une souche de streptocoque du groupe A (SGA), les laboratoires de l'ANSM, en partenariat avec le Centre National de Référence Streptocoques (Hôpital Cochin, APHP), ont réalisé des contrôles pour vérifier la sensibilité de tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) vis-à-vis de la souche de streptocoque A incriminée. L'étude a conclu que les échantillons testés des différents lots de TROD (lot incriminé vs lots comparateurs) détectent les souches de SGA (souche en provenance du patient et souches contrôles) de manière équivalente. Les résultats obtenus sont en accord avec les données publiées et ceux d'une précédente enquête menée en 2020, et ne révèlent donc aucun dysfonctionnement des TROD testés.
- **Fils de suture : mise en place d'une enquête suite à des signalements**  
Les analyses réalisées ont porté sur la stérilité, la charge de rupture et la résistance au sertissage. 95 références ont été testées (avec ou sans aiguille sertie) et les résultats ont été trouvés satisfaisants.
- **Biosimilaires : lancement d'un programme de surveillance<sup>47</sup>**  
Compte-tenu de la hausse du nombre de biosimilaires présents sur le marché, un programme de surveillance a été lancé sur la période 2019-2023, dans le cadre de l'approche coordonnée par l'EDQM et l'EMA dédiée au contrôle qualité des produits autorisés par voie centralisée (CAP, pour « Centrally Authorised products »). Ce programme se décline en trois projets axés sur des produits CAP contenant du filgrastim, de l'étanercept et du rituximab. L'ANSM a été retenue comme « *project leader* » sur le programme étanercept, finalisé en 2022.
- **Organisation d'un workshop « Cell-based potency assays for biotherapeutics »**  
À l'initiative de l'ANSM, un workshop européen a été co-organisé avec l'*European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare* (EDQM) les 5-6 mai 2022. Intitulé « Cell-based potency assays for biotherapeutics », il a réuni les *Official medicines control laboratories* (OMCL) autour des aspects techniques et pratiques des bioessais utilisés dans le cadre de la surveillance des produits de biotechnologie.

---

<sup>47</sup> Lire aussi « L'ANSM publie une mise à jour de son état des lieux des médicaments biosimilaires », page 137.

## DONNÉES 2022

Contrôles en laboratoire	Matières premières et médicaments chimiques	Matières premières, médicaments et produits biologiques	Autres produits de santé	Total
Janvier	78	302	0	380
Février	40	314	0	354
Mars	13	334	0	347
Avril	40	297	78	415
Mai	28	196	0	224
Juin	39	182	1	222
Juillet	17	270	2	289
Août	65	275	25	365
Septembre	27	391	0	418
Octobre	27	271	0	298
Novembre	32	220	12	264
Décembre	26	274	3	303
<b>TOTAL</b>	<b>432</b>	<b>3 326</b>	<b>121</b>	<b>3 879</b>

Bulletins d'analyse Comparaison des données cumulées 2021 vs 2022 (tous les bulletins confondus)	Cumul bulletins d'analyse 2021	Cumul bulletins d'analyse 2022
Janvier	278	393
Février	575	734
Mars	992	1 081
Avril	1 352	1 426
Mai	1 660	1 720
Juin	2 029	1 942
Juillet	2 384	2 231
Août	2 734	2 596
Septembre	3 115	3 014
Octobre	3 526	3 312
Novembre	3 856	3 576
Décembre	4 249	3 879

## Le contrôle de la qualité des médicaments et des produits biologiques

Contrôles en laboratoire dans un contexte européen	Médicaments en procédure européenne centralisée	Dont contrôles réalisés pour l'EDQM	Médicaments en procédure européenne décentralisée ou de reconnaissance mutuelle	Contrôles réalisés en urgence	Total
Médicaments chimiques	52	38	88	10	150
Médicaments Biologiques	23	23	/	/	23

Détection des non-conformités	Contrôles effectués dans un contexte programmé	Contrôles réalisés en urgence
Médicaments chimiques	12	3
Matières premières chimiques	0	0

Pharmacopée	2018	2019	2020	2021	2022
Études de monographie pour la pharmacopée française	44	65	61	25	27
Études de monographie pour la pharmacopée européenne	648	498	424	384	415

## Les campagnes de contrôle en laboratoire des dispositifs médicaux

Contrôles <sup>48</sup> en laboratoire des dispositifs médicaux (et apparentés)	2018	2019	2020	2021	2022
Dispositifs médicaux contrôlés	51	40	199	104	120
Non-conformités décelées	10	2	6	2	2

## Indicateur COP 2019-2023

#	Titre de l'indicateur	Socle 2022	Cible 2022	Réalisé	Explication qualitative
12	Taux de lots analysés dans le cadre du programme de contrôle annuel planifié	85 %	100 %	104 %	Soit 395 lots pour 380 prévus

<sup>48</sup> Y compris en contexte d'urgence.