

L'ACTION DE L'AFSSAPS EN MATIERE DE MEDICAMENTS GENERIQUES

Fabienne Bartoli

Adjointe du directeur général de l'Afssaps

Comme les médicaments de référence (ou princeps), les médicaments génériques sont évalués et doivent répondre à des exigences d'efficacité, de sécurité et de qualité avant d'obtenir leur autorisation de mise sur le marché. Une fois commercialisés, ils sont soumis aux mêmes règles de surveillance et font l'objet d'inspections sur site et de contrôles dans les laboratoires de l'Afssaps.

CADRE REGLEMENTAIRE

Définition

Selon le Code de la santé publique¹, un générique est un médicament qui présente la même composition qualitative et quantitative en substances actives, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence (aussi appelée princeps) est démontrée par des études appropriées de biodisponibilité. Les études de bioéquivalence permettent de s'assurer que le devenir du principe actif dans l'organisme (absorption, distribution, métabolisme et élimination) est superposable au médicament princeps.

Un médicament générique n'est pas la copie conforme du médicament de référence, car certaines différences sont tolérées, à condition qu'elles n'affectent pas la bioéquivalence. Par exemple, un médicament sous forme comprimé peut être générique sous forme de gélule. La composition en excipients (substances autre que la substance active) peut également être différente. Lorsque des excipients à effet notoire diffèrent, l'information doit être clairement apparente pour le prescripteur, le pharmacien et le patient. Les excipients à effets notoires ne sont pas propres aux génériques, ils entrent également dans la composition des médicaments princeps et leur présence est signalée dans les notices destinées aux patients. Les excipients à effet notoire sont des substances dont la présence dans le médicament, générique ou princeps, peut nécessiter des précautions d'emploi pour certaines catégories particulières de patients.

Dans le cadre du mécanisme dit de substitution, le pharmacien peut remplacer tout médicament par un générique, lorsqu'il existe. Cependant, le prescripteur peut exclure la substitution pour certains patients, par une mention expresse portée sur la prescription².

Inscription au répertoire des génériques

Le statut de médicament générique conduit à l'inscription au répertoire des groupes génériques³.

Ce répertoire liste, pour un même médicament de référence, l'ensemble des spécialités génériques ayant une AMM. Il précise les dosages et la forme pharmaceutique, et classe les groupes génériques par principe actif (dénomination commune) et par voie d'administration. Le répertoire des groupes génériques indique également le nom du titulaire de l'AMM et, s'il diffère de ce dernier, le nom de l'entreprise ou de l'organisme exploitant la spécialité. Le cas échéant, les excipients à effets notoires sont aussi mentionnés.

L'annexe 2 du répertoire dresse spécifiquement la liste des excipients à effet notoire en déclinant pour chacun d'eux la nature des effets pouvant survenir.

¹ (Article L. 5121-1 5° du Code de la santé publique, résulte de la transposition de l'article 10.2 de la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain modifiée).

² Article L. 5125-23 du Code de la santé publique

³ Article L. 5121-10 du Code de la santé publique

Le répertoire des génériques est publié au Journal Officiel de la République Française, il est disponible sur le site internet de l'Afssaps. Il fournit aux médecins prescripteurs et aux pharmaciens toutes les informations nécessaires pour permettre une substitution dans des conditions de sécurité optimales.

L'ACTION DE L'AFSSAPS EN MATIERE DE MEDICAMENTS GENERIQUES

L'Agence est chargée de l'évaluation, du contrôle en laboratoire et de l'inspection des spécialités génériques. Un générique est une spécialité pharmaceutique de plein droit. Il doit donc faire l'objet d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) au même titre que la spécialité à laquelle il se réfère, et il est soumis à des procédures de contrôle et d'inspection analogues.

1 - Evaluation

L'autorisation de mise sur le marché

Le médicament de référence ayant déjà fait la preuve de son efficacité lors des essais cliniques, les laboratoires qui déposent une demande d'AMM pour un générique, peuvent s'appuyer sur les résultats des études déjà menées. En pratique, le dossier de demande d'AMM pour le médicament générique doit comporter tout ce qui a trait à :

- la qualité du médicament : origine, mode d'obtention et spécifications des matières premières, méthodes de fabrication et de contrôle du produit fini. La reproductibilité de cette qualité d'un lot à l'autre (validation des méthodes de fabrication, de contrôle et les spécifications du produit fini) et le maintien de cette qualité (études de stabilité) ;
- la similarité du médicament générique à la spécialité de référence : elle doit être justifiée par des études comparatives des compositions, des caractéristiques physico-chimiques, et pharmacotechniques) ;
- l'efficacité et la sécurité du produit : elles sont documentées par la démonstration de la bioéquivalence du médicament générique à la spécialité de référence.

Cette évaluation préalable à la délivrance de l'AMM est effectuée soit dans le cadre d'une procédure nationale, soit dans le cadre de procédures européennes (procédure de reconnaissance mutuelle, procédure décentralisée, et plus récemment procédure centralisée).

En 2008, 1284 dossiers de demandes d'AMM ont été déposés pour des médicaments génériques, dont 625 en procédure nationale et 659 en procédure européenne. Parmi ces demandes, 1043 ont été notifiées (759 en procédure nationale, 284 en procédure européenne), 80 ont été abandonnées (21 en procédure nationale, 59 en procédure européenne) et 56 refusées au niveau national. Il n'existe en effet pas de procédure de refus au niveau européen, en cas d'objection des autorités, le laboratoire retire son dossier (abandon) ou apporte des modifications en vue d'obtenir l'AMM. Au niveau européen, l'écart observé entre le nombre de dossiers déposés et le nombre d'AMM notifiées est dû à la durée de la procédure décentralisée qui peut se prolonger sur deux ans.

La pharmacovigilance

Les obligations de pharmacovigilance (surveillance et déclaration des effets indésirables) s'imposent aux industriels aussi bien pour les médicaments génériques que pour les médicaments princeps.

Il s'agit principalement du signalement des effets indésirables graves, de la conservation des informations détaillées s'y rapportant, de la transmission d'un rapport périodique actualisé des informations relatives aux effets indésirables ainsi que toutes les informations utiles à l'évaluation des risques et des bénéfices liés à l'emploi du médicament.

L'exploitant doit également informer l'Afssaps de toute interdiction ou restriction imposée par les autorités compétentes d'Etats dans lesquels le médicament est présent sur le marché. Toute information nouvelle qui pourrait influencer l'évaluation des bénéfices et des risques du médicament concerné doit également être portée à la connaissance de l'Afssaps.

L'Afssaps vérifie la mise en œuvre de ces dispositions non seulement à l'occasion d'inspections régulières des sites de production, mais aussi dans le cadre d'inspections spécifiques de pharmacovigilance pour veiller au respect des dispositions législatives et réglementaires et pour renforcer la qualité des systèmes de pharmacovigilance.

Les médicaments autorisés font eux-mêmes l'objet d'une surveillance via la conduite d'inspections, la réalisation de contrôles en laboratoire et d'une attention particulière sur les obligations de pharmacovigilance.

2 - Inspection

L'inspection des activités de fabrication

Un programme d'inspection sur les lieux de développement et de fabrication des médicaments a été mis en place depuis de nombreuses années. Il permet de contrôler la qualité de l'ensemble des médicaments génériques, de vérifier le respect des bonnes pratiques de fabrication, la conformité des dossiers de lots et des opérations réalisées au dossier d'AMM et, le cas échéant, les conditions de réalisation des essais de bioéquivalence et les systèmes de pharmacovigilance mis en place.

Il faut noter que tous les établissements pharmaceutiques fabricants opérants sur le territoire français sont inspectés par les inspecteurs de l'Afssaps au moins tous les 2 ans quels que soient les médicaments fabriqués, princeps ou génériques.

Il n'existe pas d'établissement spécifiquement pharmaceutique identifié sous la dénomination de fabricant ou exploitant de médicaments génériques, car cette appellation ne correspond ni à une réalité industrielle ni à une exigence réglementaire. En effet, la plupart des sites, qu'ils soient sous-traitants ou non, fabriquent une ou plusieurs spécialités selon leur nature et non selon le fait qu'elles soient princeps ou générique.

Environ 700 établissements pharmaceutiques (fabricants et exploitants) disposent d'une autorisation d'ouverture délivrée par l'Afssaps. Depuis 2007, les inspections réalisées ont permis de répertorier à ce jour 116 établissements ayant une activité liée aux médicaments génériques.

En 2008, les inspecteurs de l'Afssaps ont procédé à 348 inspections de fabricants et exploitants de médicaments et à 78 inspections de fabricants de substances actives utilisées pour la fabrication des médicaments.

Ces inspections ont permis de relever que la particularité des « génériqueurs » repose essentiellement sur la complexité des circuits (notamment fournisseurs de matières premières), qui comprennent souvent plusieurs intermédiaires.

En 2009, l'Afssaps prévoit d'inspecter une trentaine de sites supposés « génériqueurs » comportant des médicaments d'origine chimique. Dans le cadre du programme d'inspections de routine de 2009, 6 établissements exploitants de médicaments génériques et 21 établissements pharmaceutiques de fabrication ont déjà été inspectés au 15 mai 2009.

Les inspections des « génériqueurs », comme des fabricants de médicaments princeps, confirment une mondialisation des acteurs intervenant dans la chaîne de ces médicaments (titulaires d'AMM, fabricants pour la fabrication totale ou partielle, fournisseurs de substances actives, importateurs etc...). Dans ce contexte, la coopération européenne et internationale revêt une grande importance. L'Afssaps et ses homologues des agences européennes et internationales cherchent à coordonner leurs actions d'inspection et à optimiser leurs ressources pour s'assurer de la qualité des données et des produits qu'ils encadrent. Des inspections conjointes permettent ainsi de couvrir les sites lointains, et des informations sur les résultats des inspections sont échangées.

L'inspection des essais de bioéquivalence

Les essais de bioéquivalence sont les seuls essais cliniques nécessaires à l'autorisation des médicaments génériques. Ces essais sont réalisés chez des volontaires sains. Ils consistent en une comparaison de la vitesse et de l'intensité de l'absorption du principe actif pour le médicament générique et pour la spécialité de référence.

Ils comportent une partie clinique, au cours de laquelle les médicaments sont administrés aux sujets et des prises de sang sont réalisées. Le médicament est ensuite dosé dans les échantillons prélevés. Les essais de bioéquivalence ne visent pas à vérifier directement l'efficacité et la tolérance du médicament générique, mais à s'assurer que les concentrations sanguines seront comparables après administration du médicament générique ou de la spécialité de référence.

Chaque dossier de demande d'AMM ne comportant la plupart du temps qu'un seul essai de bioéquivalence, la qualité et la fiabilité des données en résultant sont particulièrement importantes. Un programme d'inspection spécifique a donc été mis en place par l'Afssaps dès 1995. L'Afssaps inspecte environ 12 essais de bioéquivalence par an. En 2008, l'Afssaps a inspecté 9 essais de bioéquivalence dans 5 sociétés différentes, toutes situées dans des pays tiers à l'Union européenne.

Seule une infime proportion des essais de bioéquivalence soumis à l'Afssaps est réalisée en France. Une minorité d'essais est réalisée en Europe, principalement en Espagne, en Allemagne et dans des pays d'Europe centrale. La plupart des essais sont réalisés en Amérique du Nord, en Afrique du Sud, et de plus en plus en Inde, depuis 5 ans. Dans ce contexte de mondialisation, la coopération européenne et internationale est un aspect essentiel et l'Afssaps s'est fortement impliquée dans ce domaine. Des actions de formation et d'accompagnement aux inspections sont ainsi proposées aux inspecteurs étrangers. Depuis 2006, 4 sessions de formation ont ainsi été proposées. En 2008,

elles ont permis de former 55 inspecteurs en provenance d'une vingtaine de pays. En 2009, une formation doit être organisée en direction des inspecteurs du sud-est asiatique.

De plus, l'Afssaps s'est investie dans l'harmonisation des pratiques d'inspection et la coordination des actions avec ses partenaires européens. Enfin, l'Afssaps participe activement à la rédaction des lignes directrices européennes sur la validation de méthodes sur les essais de bioéquivalence.

L'inspection des activités de pharmacovigilance

De plus, depuis 2007, dans le cadre du renforcement de la surveillance du risque et du bon usage des médicaments, un programme spécifique d'inspection permet de contrôler de façon approfondie les activités de pharmacovigilance mises en œuvre par les responsables de la mise sur le marché. Il s'agit d'inspecter les activités de pharmacovigilance fonctionnant en routine et celles mises en place dans le cadre de Plans de Gestion des Risques (PGR). L'inspection des systèmes de pharmacovigilance des « génériqueurs » est considéré depuis 2007 comme une priorité au regard des non-conformités vis-à-vis de la réglementation, notamment des suivis d'enquêtes de pharmacovigilance.

En 2008, l'Afssaps a procédé à 10 inspections de système de pharmacovigilance auprès de responsables de mise sur le marché. Il en ressort que les établissements spécifiquement orientés dans la mise sur le marché de médicaments génériques doivent poursuivre des efforts d'amélioration en termes tant d'organisation que de ressources dédiées aux systèmes de pharmacovigilance, de maîtrise des prestataires utilisés pour ces activités et de suivi du profil de sécurité de leurs spécialités. A cet effet, l'Afssaps a mis en place un suivi des plans d'action des « génériqueurs » afin d'améliorer leur système de pharmacovigilance.

3 – Contrôle en laboratoire

Depuis 1999, l'Afssaps effectue dans ses laboratoires un contrôle continu des médicaments génériques disponibles sur le marché afin de vérifier la qualité du principe actif, les performances pharmaceutiques du produit fini (dissolution, mise à disposition) et la conformité aux spécifications retenues dans l'AMM. Dans le cadre de la mission de surveillance du marché au niveau national et européen, le médicament générique représente 40 % des activités de contrôle en laboratoire de l'Afssaps.

Les contrôles réalisés comprennent l'étude des caractères généraux et organoleptiques (formule, conditionnement, description,...), l'identification et le dosage du principe actif, ainsi que certains essais spécifiques de la forme pharmaceutique (exemple : masse moyenne pour les comprimés, volume extractible et pH pour une solution injectable, contrôles de stérilité ou de contamination microbienne...). Ces contrôles sont complétés, en fonction des axes définis de programmation (comme les urgences, la prise en compte de la notion d'analyse de risque) par d'autres contrôles comme la recherche et le dosage des substances apparentées (impuretés et produits de dégradation) ou les essais de dissolution pour les formes à libération prolongée.

Le programme peut aussi inclure le contrôle de nouveaux groupes génériques au moment de l'expiration des droits d'exclusivité d'une spécialité de référence, le contrôle de nouveaux laboratoires « génériqueurs » (laboratoires titulaires ou exploitants), ou le contrôle de groupes antérieurs auxquels sont ajoutés de nouvelles spécialités.

La réalisation de ces contrôles conduit à l'application de méthodes qui découlent, soit de contrôles spécifiques suivant la méthode de chaque dossier d'AMM, soit de contrôles à partir d'une méthode sélectionnée dans les dossiers d'AMM.

Le programme de contrôle réalisé en 2008 a plus particulièrement porté sur la stabilité de formes pharmaceutiques présentant des principes actifs sensibles (anticancéreux, antibiotiques...), les formes à faible teneur en principe actif ou micro-dosées, les formes galéniques spécifiques comme la sécabilité des formes comprimés (classes thérapeutiques nécessitant des posologies précises), les produits particuliers caractérisés par un nombre important d'impuretés potentielles (avec vérification de la stabilité après dilution selon le RCP des formes injectables), les contrôles de lots en fin de péremption (vérification de la date de péremption accordée par l'AMM), la qualité microbiologique de suspensions orales (antibiotiques,...) ou encore le suivi de qualité de certains fabricants en lien avec les missions d'inspections.

En 2008, 235 spécialités génériques et 57 spécialités de référence ont fait l'objet de contrôle, soit dans le cadre d'une activité programmée, soit en urgence. Le taux de non-conformité s'élève à 3 % des lots contrôlés sur l'ensemble de l'année. Ces non-conformités portent essentiellement sur des problèmes de sécabilité et de teneur en principe actif. Ce taux de non-conformité correspond à celui observé pour les médicaments de référence.

Les non-conformités mises en évidence font l'objet de suivis spécifiques associant les expertises de l'évaluation, l'inspection, les laboratoires de contrôles et la pharmacopée. Le suivi des non-conformités constatées au cours d'une année se traduira par le contrôle de nouveaux lots des spécialités incriminées.

En lien avec les orientations générales de l'Afssaps vers des stratégies fondées sur le risque en santé publique, la surveillance de marché des spécialités des groupes génériques a pris en compte en 2008 plusieurs nouveaux critères de sélection comme la stabilité de formes médicamenteuses présentant des principes actifs sensibles (17 spécialités), les formes micro-dosées (24 spécialités), la sécabilité des formes comprimés (35 spécialités), la qualité microbiologique des suspensions orales d'antibiotiques ou de corticoïdes (45 spécialités) ou encore le suivi de qualité de certains fabricants en lien avec les missions d'inspections.

Les derniers résultats témoignent d'un niveau de qualité satisfaisant et en progrès.

4 – Information

Les médicaments génériques sont souvent source de questionnements que ce soit de la part des patients ou des professionnels de santé, même si en quelques années, le taux de confiance et le recours aux médicaments génériques ont augmenté de façon significative.

Il est particulièrement important, à ce titre, d'informer les patients et les prescripteurs sur toutes les nouvelles données qui peuvent avoir un impact sur un traitement avec des médicaments génériques. Il est tout aussi primordial que les professionnels de santé assurent, le cas échéant, un retour à l'Afssaps sur leurs observations de terrain et les difficultés qu'ils estimeraient devoir porter à la connaissance de l'Afssaps.

C'est dans cette perspective d'échange et d'examen collégial que l'Afssaps, en 2007-2008, a procédé à une évaluation approfondie des génériques des médicaments antiépileptiques qui l'avait conduite à préconiser, notamment, un ensemble de recommandations pour la prise en charge des patients épileptiques.

Il est ressorti de cette évaluation que le lien entre les récurrences de crise d'épilepsie et la prise de médicaments génériques n'était pas établi. Néanmoins, avant la prescription d'un générique de médicament antiépileptique, il est recommandé aux professionnels de santé de délivrer une information approfondie au patient traité et de s'assurer que cette prescription ne suscite pas chez lui d'anxiété particulière.

Pour l'information des patients, l'Afssaps propose aujourd'hui un dépliant qui donne « 7 règles d'or » à ceux qui débutent un traitement avec des médicaments génériques. Ce dépliant attire l'attention sur les différentes informations figurant sur la boîte et précise notamment les règles de bon usage, la conduite à tenir pour prévenir les erreurs médicamenteuses ou signaler les effets indésirables, etc...

Destiné à répondre aux questions des patients, ce dépliant est aussi conçu comme un support de dialogue susceptible d'être utile aux pharmaciens au moment de la substitution et aux médecins au moment de la prescription d'un médicament générique.