

QUALITE DES MEDICAMENTS GENERIQUES

Aspects réglementaires et pharmaceutiques

*Agence française
de sécurité sanitaire
des produits de santé*



DEMEB – DQPh – Unité génériques

Anne DUNAND

MEDEC 11 mars 2009

QUALITE - définition



GARANTIR

QUALITE

SECURITE

EFFICACITE

- **4 métiers**

- **Evaluer** le bénéfice et le risque des médicaments par un examen approfondi du dossier
- **Contrôler** la qualité par des contrôles techniques en laboratoire
 - > programme/urgence
- **Inspecter** et surveiller les sites de fabrication, de distribution et d'essais
- **Informier** et mener des actions pour améliorer le bon usage du médicament

AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ



Aucun médicament ne peut être mis sur le marché d'un Etat Membre sans qu'une **Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)** n'ait été délivrée par l'autorité compétente (AFSSAPS en France) de cet Etat Membre ou par l'Agence Européenne des médicaments.

Dossier : **qualité/sécurité/efficacité**

DEFINITION DU MEDICAMENT GENERIQUE



- médicament générique (art L. 5121-1 5° du CSP)
 - Même **composition** en substance active
 - Même **forme pharmaceutique**
 - **Bioéquivalence** avec la spécialité de référence



CONTENU DU DOSSIER

Format CTD



Module 1 : Renseignements d'ordre administratif

Module 2 : Résumé global de la qualité (QOS)

Résumé non clinique

Résumé clinique

Module 3 : Qualité

Module 4 : Rapports non cliniques **Sécurité**

Module 5 : Etudes cliniques **Efficacité**

CONTENU DU DOSSIER

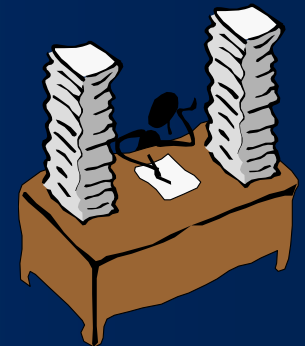
Format CTD – princeps /générique



DOSSIER	PRINCEPS	GENERIQUE
Module 1	Données administratives	Données administratives
Module 2	Résumé du dossier	Résumé du dossier
Module 3 Qualité	Données chimiques et pharmaceutiques	Données chimiques et pharmaceutiques
Module 4 Sécurité	Données toxicologiques	Exonération
Module 5 Efficacité	Données cliniques complètes	Etude de bioéquivalence

Module 3

- 3.2.S.1 Information générale (propriétés physico-chimiques)
- 3.2.S.2 **Fabrication** (schéma de synthèse, procédé, validation....)
- 3.2.S.3 Caractérisation (structure, **impuretés**)
- 3.2.S.4 **Contrôle** (spécifications, méthodes analytiques)
→ conformité à la PE
- 3.2.S.5 Substances de référence
- 3.2.S.6 **Conditionnement**
- 3.2.S.7 **Stabilité**



IMPURETES

- Impuretés de synthèse

Impuretés présentes dans les matières premières
Substances apparentées (structure proche de SA)

Dépendantes de la voie de synthèse, donc de chaque producteur

- Impuretés de dégradation (stockage)

Liées à la molécule – non dépendantes de voie de synthèse

- **Autres** solvants utilisés pour la fabrication de la SA, réactifs, catalyseurs

Quelles limites ?

conformité à PE : *limites de la monographie*

normes ICH : *seuil d'acceptation pour chaque impureté et total*



exigences P = Gé

Module 3

- 3.2.P.1 Description et **composition** du produit fini
- 3.2.P.2 **Développement** pharmaceutique (formulation, choix du procédé...)
- 3.2.P.3 **Fabrication** (procédé – appareillages, étapes critiques, validation...)
- 3.2.P.4 Contrôle des **excipients** (risque TSE)
- 3.2.P.5 **Contrôle du produit fini** (méthodes analytiques, validation, impuretés - résultats analyse de lots → conformes aux spécifs)
- 3.2.P.6 Substances de référence
- 3.2.P.7 Conditionnement
- 3.2.P.8 **Stabilité**

Excipients

- Différents de la spécialité de référence,
- Classiques,
- Justifiés,
- Neutres → pas de modification de biodisponibilité SA

Excipients à effet notoire

On entend par EEN, tout E dont la présence peut nécessiter des précautions d'emploi pour certaines catégories particulières de patients.
→ réactions chez certains patients sensibles

Exemples – liste des EEN guideline EU juillet 2003

Huile d'arachide → CI allergie à arachide ou soja (urticaire, Choc A)

Sucres (fructose, glucose, lactose, saccharose ...) → déconseillé si intolérance à certains sucres

Amidon de blé → CI allergie au blé

- **médicament générique (art L. 5121-1 5° du CSP)**
 - Même composition en substance active
 - Même forme pharmaceutique
 - **Bioéquivalence avec la spécialité de référence**

- ✓ conformément à la **Note Explicative**
«biodisponibilité et bioéquivalence»
CPMP/EWP/QWP/1401/98
- ✓ par rapport à la **spécialité de référence française**
(ou autre spécialité de référence européenne)
- ✓ à partir d'un **lot représentatif**

Les génériques sont évalués

dans les mêmes conditions et selon les mêmes critères

que les autres médicaments dans le cadre d'un groupe de travail dédié composé d'experts externes et internes

Expertise basée sur les référentiels :

Notes explicatives : EU –ICH (EU/USA/Japon)

Monographies Pharmacopée EU



Niveau de qualité exigé : P = Gé

**DEMONSTRATION DE LA
QUALITE**

**CONFORMITE DU PRODUIT
A LA QUALITE**

EVALUATION

INSPECTION

CONTROLE

DOSSIER

PROD. SA

- Matières premières

- Qualité de la substance active

FABRICATION

- Produit fini

- Qualité du produit fini

ESSAI

(BPF/BPC - BPL)

- Bioéquivalence



✓ Sites

Matières premières :

- Sites de fabrication/ Revendeurs

Produits finis :

- Sites de fabrication/Exploitants

Etudes de bioéquivalence :

- Lieu des études cliniques/bioanalytiques



✓ Référentiels : BPF/BPC – conformité au dossier AMM

100% des sites situés **hors EU**
qui fabriquent
des médicaments génériques
autorisés en Europe
ont été inspectés
par 1 Autorité EU

✓ Matières premières :

- physico-chimiques,
- granulométriques ...

✓ Produits finis :

- physico-chimiques,
- pharmaco-techniques,
- microbiologiques ...



Contrôles avant / après AMM

Programme de surveillance du marché continu

- ➔ Maintien de la qualité
- ➔ Actions de correction

CONTRÔLES bilan année 2008



327 lots de spécialités du répertoire des groupes génériques analysés (292 spécialités génériques)

➡ contrôles programmés : 269 lots / 4 NC

➡ contrôles « urgences » : 58 lots / 6 NC



Résultats/Qualité comparables à ceux des princeps

- **Identification du statut générique (Art. R. 5121-5)**

En vue de leur inscription au répertoire des groupes génériques mentionné à l'article L. 5121-10, les spécialités génériques sont identifiées, après avis de la commission d'AMM mentionnant la spécialité de référence correspondante, par une décision du directeur général de l'AFSSaPS.



Cette décision peut, le cas échéant, préciser que la substitution de la spécialité de référence par la spécialité générique peut entraîner un risque particulier pour la santé de certains patients dans certaines conditions d'utilisation (arrêté du 6 mai 2008).

INSCRIPTION AU REPERTOIRE DES GROUPES GENERIQUES (2)



• Le répertoire des génériques (Art. R. 5121-8)

Dénomination commune : ACICLOVIR

Voie orale

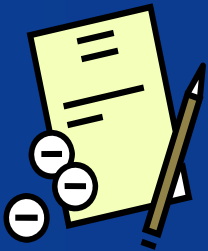
Groupe générique : ACICLOVIR 200 mg - ZOVIRAX 200 mg,
comprimé.

	Spécialités pharmaceutiques	Excipients a effet notoire
R	ZOVIRAX 200 mg, comprimé, Laboratoire GLAXOSMITHKLINE.	Lactose.
G	ACICLOVIR ALMUS 200 mg, comprimé, BIOGARAN, ALMUS FRANCE (exploitant).	
G	ACICLOVIR ARROW 200 mg, comprimé, ARROW GENERIQUES.	

- **Le droit de substitution par le pharmacien (Article L.5125-23)**

Le pharmacien peut délivrer par substitution à la spécialité prescrite une spécialité du même groupe générique à condition que le **prescripteur** n'ait pas exclu cette possibilité, pour des raisons particulières tenant au patient, par une mention expresse portée sur la prescription.

Il doit **inscrire le nom** de la spécialité qu'il a délivrée sur l'ordonnance.



Génériques

- Médicaments à part entière
 - AMM française
 - Inspectés et contrôlés par l'AFSSaPS
- ➔ Mêmes Garanties de Qualité que P

MERCI DE VOTRE ATTENTION