

Contrôles en laboratoire des génériques

Conclusions générales de 7 années de contrôle

La stratégie coordonnée Evaluation – Inspection – Contrôles des génériques mise en place à l'Afssaps inclut la réalisation de contrôles de qualité en laboratoire. Le premier objectif qui avait été fixé en 1999 aux laboratoires de l'Afssaps (DLC, site de Montpellier) avait été de contrôler l'ensemble des produits figurant au répertoire des génériques de l'année.

Depuis lors, au fur et à mesure de la parution de nouvelles versions du répertoire, les contrôles des génériques ont fait l'objet de programmes annuels, tenant compte :

- des nouveaux groupes génériques de façon à ce que tous les groupes du répertoire aient fait l'objet d'un contrôle en laboratoire ;
- des nouveaux génériqueurs (nouveaux titulaires ou exploitants) ;
- des groupes contrôlés au cours des années antérieures et auxquels ont été ajoutées de nouvelles spécialités ;
- des demandes de contrôles ciblés, suite à une problématique particulière soulevée par l'évaluation par la Direction de l'Evaluation des médicaments et des produits biologiques (DEMEB), et par les experts du Groupe de Travail Médicament Génériques de l'AMM.

Sur une période de 7 années, entre 1999 et 2005, les laboratoires de l'Afssaps ont procédé au contrôle de 1 658 spécialités se répartissant en 349 princeps et 1 309 génériques. Ces produits ont été contrôlés dans trois contextes :

1. Les contrôles systématiques programmés des produits inscrits au répertoire :

1 297 spécialités (78,2% des contrôles), représentant 1 366 lots. Dans ce cas, les laboratoires procèdent par séries de spécialités ayant les mêmes principes actifs (par groupes génériques). La comparaison préalable des dossiers d'A.M.M. de toutes les spécialités d'un groupe permet de sélectionner les techniques de contrôles validées dans les dossiers les plus actualisés. Si les résultats des contrôles sont insatisfaisants, les produits sont ré-analysés individuellement par les techniques du dossier d'AMM.

L'identification, le dosage du principe actif et la recherche des substances apparentées sont effectués, ainsi que les tests liés à la forme galénique (par exemple uniformité de masse pour les formes comprimés et gélules, pH du produit reconstitué pour les injectables ou les poudres pour sirop, etc.). Suivant la forme pharmaceutique, un contrôle microbiologique (stérilité, contamination microbienne) est effectué.

2. Les contrôles motivés :

314 spécialités (19% des contrôles) représentant 534 lots. Ces contrôles sont effectués suite à une motivation particulière (alertes, incidents, accidents, signalements de pharmaco-vigilance, demandes particulières émanant de la DIE, de la DEMEB ou d'autres autorités, prélèvements suite à des inspections BPF, suivi programmé de non-conformités des années précédentes). Dans certains cas les analyses concernent des contrôles en pré-AMM, permettant, à la demande du groupe de travail sur les médicaments génériques et lors de la constitution d'un groupe générique, une analyse comparative de lots de spécialités en cours d'évaluation en tant que génériques avec des lots de la spécialité princeps. Des analyses ciblées sont entreprises de manière à donner une réponse adaptée au cas par cas aux questions posées.

3. Les tests de dissolution :

47 spécialités (2,8% des contrôles) représentant 49 lots, en particulier les formes « LP » à libération programmée consistant à comparer les profils de dissolution in vitro entre les princeps et les génériques.

De plus, entre les années 2000 et 2005, les contrôles des produits finis ont été complétés par des contrôles programmés portant sur des matières premières ciblées : principes actifs instables, synthèse délicate, origines multisources notamment. Les paramètres contrôlés ont été sélectionnés, par exemple la recherche de solvants résiduels dans des antibiotiques ou substances apparentées pour des produits sensibles.

RÉSULTATS : Non-conformités détectées (NC)

Pour certaines spécialités, plusieurs lots ont été contrôlés. Si les conclusions entre les lots étaient discordantes, c'est la conclusion la moins favorable qui a été retenue pour la spécialité concernée. Toutefois, l'analyse a été systématiquement reprise en tenant compte des conclusions portées sur chaque lot contrôlé. Il y a donc une analyse par spécialités et une analyse par lots.

1. Contrôles systématiques du Répertoire des génériques, années 1999-2005

→ Spécialités (N = 1 297) :

	Princeps	Génériques	X ²
Nombre spécialités contrôlées	281	1 016	p=0,061
Nombre (%) non-conformité	17 (6,05%)	98 (9,65%)	

La différence entre les groupes Princeps et Génériques n'est pas statistiquement significative.

→ Lots (N=1 366) :

	Princeps	Génériques	X ²
Nombre lots contrôlés	300	1 066	p= 0,020
Nombre (%) non-conformité	17 (5,67%)	107 (10,04%)	

Il existe une différence significative entre les groupes Princeps et Génériques, le taux de non-conformités est plus élevé pour les génériques que pour les princeps (10,04% versus 5,67% ; p=0,020).

Cependant, l'étude des non-conformités montre que cette différence est majoritairement expliquée par les caractères organoleptiques des produits, ce qui ne constitue pas une catégorie de défauts de qualité à risque de santé publique, mais justifie le suivi régulier de la qualité des lots fabriqués en routine.

2. Analyses motivées, années 2000-2005

Ces analyses reprennent sur une période de 5 ans entre 2000 et 2005 : d'une part les contrôles motivés faits sur des produits représentant par ailleurs le princeps d'un groupe génériques et d'autre part les contrôles motivés faits sur des spécialités appartenant par ailleurs à un groupe génériques du répertoire.

L'analyse statistique a été effectuée à titre indicatif.

→ Spécialités (N=314) :

	Princeps	Génériques	X ²
Nombre de spécialités contrôles	51	263	p=0,028
Nombre (%) non-conformité	15 (29,41%)	43 (16,35%)	

Il existe une différence significative entre les groupes Princeps et Génériques ; le taux de non-conformités est plus élevé pour les princeps que pour les génériques (29,41% versus 16,35% ; p=0,028).

→ Lots (N=534) :

	Princeps	Génériques	X ²
Nombre de lots contrôlés	140	394	p=0,125
Nombre (%) non-conformité	43 (30,71%)	95 (24,11 %)	

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les groupes Princeps et Génériques.

3. Tests de dissolution, années 2001-2003

→ Spécialités (N=47):

	Princeps	Génériques	Test exact de Fisher*
Nombre de spécialités contrôlées	17	30	p=0,29 (test bilatéral)
Nombre (%) non-conformité	0	3 (10%)	

*effectifs calculés < 5, effectif total < 50

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les groupes Princeps et Génériques.

→ Lots (N=49):

	Princeps	Génériques	Test exact de Fisher*
Nombre de lots contrôlés	17	32	p=0,54 (test bilatéral)
Nombre (%) non-conformité	0 (0%)	3 (9,38%)	

*effectifs calculés < 5, effectif total < 50

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les groupes Princeps et Génériques.

4. Dossiers pharmaceutiques

Toutes procédures de contrôles confondues, cette enquête a permis de montrer que les dossiers pharmaceutiques des génériques présentent des méthodes de contrôle de qualité plus fréquemment actualisées que les dossiers des princeps.

Ce paramètre n'a toutefois pas influé sur les contrôles de qualités pratiqués à l'Afssaps, les laboratoires ayant contrôlé l'ensemble des produits avec les méthodes les plus actualisées.

5. Matières premières

Pour ce qui concerne les matières premières utilisées pour la fabrication des génériques, 826 lots ont été contrôlés par les laboratoires de l'Afssaps. Parmi ceux-ci, 29 (3,5%) ont été trouvés non-conformes, 13 d'entre eux correspondant toutefois à un même principe actif. Si l'on exclut ce principe actif, le taux de non-conformités est très faible (1,9% des lots contrôlés). Il n'a pas été mis en évidence, à ce stade, de différence de qualité des matières premières en fonction de leur origine géographique (UE ou hors UE). Aucune non-conformité n'a été détectée parmi les matières premières disposant d'un certificat de conformité aux monographies de la Pharmacopée Européenne (certificat CEP).

CONCLUSIONS

L'ensemble de ces résultats permet de conclure que la qualité des génériques circulant sur le marché national à l'heure actuelle est globalement satisfaisante. Les principales différences constatées entre princeps et génériques sont expliquées par les caractères organoleptiques (aspect ; couleur ; apparence...), et de telles différences ne constituent pas des défauts à risque de santé publique. Ce suivi rapproché des génériques permet d'initier sans attendre des actions correctives ou préventives pour toute détection de non-conformité par les laboratoires de l'Afssaps (164 actions sur 7 ans de type : inspections, retraits de lots, modification de dossier d'AMM, recontrôles de lots, arrêt de fabrication...) pour les princeps comme pour les génériques, quelle que soit la nature de la non-conformité détectée et quel que soit le contexte des contrôles.

Ces données permettent d'envisager la possibilité d'orienter dans le futur les contrôles des génériques de façon plus ciblée, tenant compte des constatations faites durant ces 7 premières années, dans un approche coordonnée évaluation – inspection – contrôle.