

## ADDENDUM

### Compte rendu de la Commission Nationale de Pharmacovigilance du 16 mai 2006

Lors de sa séance en date du 16 juin 2005, la Commission nationale de pharmacovigilance a pris connaissance des données actualisées sur la pharmacovigilance des génériques et à cette occasion a abordé la problématique générale de la pharmacovigilance du médicament générique pour émettre un certain nombre de propositions et recommandations en vue d'améliorer le bon usage de ces médicaments et le fonctionnement de la pharmacovigilance des médicaments génériques.

L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé observe tout d'abord que les données actualisées de l'enquête de pharmacovigilance sur les médicaments génériques ne mettent pas en évidence de signal qui pourrait traduire des problèmes de sécurité d'emploi des médicaments génériques dans les trois dernières années. Elle souhaite apporter les précisions suivantes, en vue de remettre cette question dans la double perspective de l'action en faveur de la sécurité d'emploi du médicament générique et du cadre juridique en vigueur, communautaire et national, dans lequel ces médicaments sont évalués et gérés au quotidien.

#### Les grandes lignes de l'action de l'Agence en matière de médicaments génériques

Comme pour toute spécialité pharmaceutique, l'Agence est chargée de l'évaluation, du contrôle en laboratoire et de l'inspection des spécialités génériques. Et, comme pour toute spécialité pharmaceutique, une spécialité générique doit faire l'objet, avant sa commercialisation, d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) délivrée par le Directeur général de l'Agence, dans le cadre soit d'une procédure purement nationale, soit d'une procédure européenne de reconnaissance mutuelle.

L'AMM des médicaments génériques repose sur la **même méthode d'évaluation** que celle appliquée à l'ensemble des médicaments. En conséquence, la demande d'AMM des médicaments génériques doit être documentée par toutes les données qui permettent d'évaluer et de garantir leur qualité, leur efficacité et leur sécurité d'emploi.

Ainsi, le dossier pharmaceutique doit réunir tous les éléments permettant de justifier de la qualité du médicament (origine 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 et de contrôle) et le maintien de cette qualité (études de stabilité). Aussi les dossiers pharmaceutiques des spécialités génériques sont-ils soumis aux mêmes degrés d'exigences et de précisions que ceux des spécialités de référence. En outre, le développement pharmaceutique du médicament générique doit justifier de la similarité du médicament générique à la spécialité de référence (par des études comparatives des compositions, des caractéristiques physico-chimiques, et pharmacotechniques). De plus, le critère d'efficacité et de sécurité du produit sera essentiellement documenté par la **démonstration de la bioéquivalence du médicament générique à la spécialité de référence** (cf. infra).

Il convient de souligner que les exigences de l'Agence en matière de qualité pharmaceutique et de critères de démonstration de la bioéquivalence ont conduit à rejeter des demandes d'AMM de génériques. Compte tenu du fait que les demandes d'AMM de génériques peuvent également être présentées via la procédure européenne de reconnaissance mutuelle, l'Afssaps a engagé à plusieurs reprises des procédures d'arbitrage communautaire, pour des produits pour lesquels la bioéquivalence n'était pas établie à ses yeux de façon satisfaisante. La réglementation communautaire permet en effet à une agence nationale qui estime être en présence d'un enjeu de santé publique de soulever ce point de préoccupation dans le cadre d'un comité de coordination puis le cas échéant de la soumettre à l'arbitrage du comité européen des médicaments humains.

Par ailleurs, pour les produits qui ont été autorisés, la surveillance se poursuit par plusieurs actions de l'Agence : la réalisation d'inspections, de contrôles en laboratoire et les obligations de pharmacovigilance.

Ainsi, un **programme d'inspection** sur les lieux de développement et de fabrication a été instauré en 1999. 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.

En complémentarité avec les activités d'évaluation et d'inspection, **l'Afssaps effectue également dans ses laboratoires depuis 1999 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 à ses spécifications. Il importe de souligner que les non conformités observées dans le cadre de ces contrôles continus ne sont pas propres aux médicaments génériques et restent sans conséquence majeure pour les patients. Les derniers résultats, publiés séparément par l'Afssaps, témoignent d'un niveau de qualité satisfaisant et en progrès.

Par ailleurs, les obligations de **pharmacovigilance** s'appliquent à tous les médicaments, princeps comme génériques. Il s'agit principalement pour les exploitants de médicaments de signaler les effets indésirables graves, de conserver les informations détaillées relatives à aux effets indésirables, de transmettre 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 assurer la communication immédiate auprès de 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.

C'est dire que les obligations en matière de pharmacovigilance s'imposent aux firmes aussi bien pour les médicaments génériques que pour les médicaments princeps. L'Afssaps s'attache à en vérifier la mise en œuvre non seulement à l'occasion d'inspections régulières des sites, mais aussi dans le cadre d'inspections spécifiques de pharmacovigilance qu'elle entend développer, notamment pour veiller au respect des dispositions législatives et réglementaires en vigueur mais également pour renforcer la qualité des systèmes de pharmacovigilance. Ces inspections concernent les exploitants de médicaments génériques au même titre que les exploitants de médicaments princeps.

En outre, certaines spécialités présentant des enjeux particuliers du point de vue de la surveillance du risque peuvent, le cas échéant, faire l'objet de **plans de gestion des risques**, dont le contenu - mesures de suivi renforcé, information ... - s'impose à tous les exploitants concernés. Cela a été le cas par exemple, dans la période récente, pour les alendronates et la buprénorphine.

C'est ainsi l'ensemble des opérateurs du marché qui est uniformément assujetti à ces obligations de pharmacovigilance, dont la mise en œuvre effective doit être contrôlée.

## **La portée du cadre légal, communautaire et national**

### ***Définition réglementaire, bioéquivalence et substitution***

Il importe tout d'abord de souligner que la notion de médicament générique, définie à l'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.

Ainsi, une spécialité générique s'entend de celle ayant la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études appropriées de biodisponibilité. En outre, l'article L. 5121-1 5° du Code considère les différentes formes pharmaceutiques orales à libération immédiate comme une même forme pharmaceutique. De même, les différents sels, esters, éthers, isomères, mélanges d'isomères, complexes ou dérivés d'un principe actif sont considérés comme un même principe actif, sauf s'ils présentent des propriétés sensiblement différentes au regard de la sécurité ou de l'efficacité. Dans ce cas, des informations supplémentaires fournissant la preuve de la sécurité et de l'efficacité des différents sels, esters ou dérivés d'une substance active autorisée doivent être apportées.

Tous ces éléments (mêmes propriétés de sécurité et d'efficacité) sont essentiellement assurés par la démonstration que le médicament générique présente un profil pharmacocinétique superposable au médicament princeps. L'identité des propriétés pharmacocinétique s'évaluent par le paramètre de bioéquivalence. Par ailleurs, l'intervalle toléré de bioéquivalence (-20% / +25%) résulte d'une ligne directrice de l'EMA fondée sur un consensus scientifique. Cet intervalle peut être réduit par raison de sécurité lorsque le

principe actif présente notamment une marge thérapeutique étroite ou qu'il est de maniement thérapeutique complexe.

Par ailleurs, la définition du médicament générique admet qu'un médicament sous forme comprimé puisse être générique sous forme de gélule, pourvu que la bioéquivalence soit démontrée. Enfin, la composition en excipients peut être différente, à condition que ceci n'affecte pas la bioéquivalence. Et, lorsque des excipients à effet notoire peuvent différer, ceci est dument mentionné dans l'information du prescripteur et du patient. Il résulte du développement précédent qu'un générique peut ne pas être la copie conforme du princeps en termes de forme, couleur, taille, ce qui peut être source de confusion. Toutefois, ce risque de confusion peut être minimisé par un circuit adapté de prescription et de dispensation des génériques.

Par ailleurs, il convient de souligner que la présence d'excipients à effets notoires n'est pas propre aux seuls médicaments génériques. Ces excipients sont également présents dans les spécialités de référence et leur présence est signalée dans les notices destinées aux patients.

Si la substitution de la spécialité générique à la spécialité de référence est applicable, il n'en demeure pas moins que le prescripteur peut exclure la substitution pour des raisons particulières tenant au patient, par une mention expresse portée sur la prescription. (article L. 5125-23 du Code de la santé publique).

### ***Inscription au répertoire des génériques***

Dès lors que la spécialité est identifiée comme un médicament générique, elle fait l'objet d'une inscription au répertoire des groupes génériques, conformément aux dispositions de l'article L. 5121-10 du Code de la santé publique.

Ce répertoire a pour intérêt de lister pour un même médicament de référence, l'ensemble des spécialités génériques qui ont été évaluées comme présentant les critères d'efficacité et de sécurité. Le répertoire des groupes génériques présente les spécialités incluses dans chaque groupe générique, en précisant leur dosage et leur forme pharmaceutique. Les groupes génériques sont regroupés par principe actif désigné par sa dénomination commune et par voie d'administration. Le répertoire des groupes génériques indique, pour chaque spécialité, sa dénomination, 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, ainsi que, le cas échéant, les excipients à effets notoires qu'elle contient.

Surtout, ce répertoire des groupes génériques énumère, en annexe 2, **tous les excipients à effet notoire** en déclinant pour chacun d'eux leur signalement ainsi que les effets notoires susceptibles d'y être associés. Ces informations sont d'ailleurs accessibles sur le site Internet de l'Agence (3ème partie du répertoire des groupes génériques) afin de fournir aux médecins et aux pharmaciens toutes les informations propres à permettre une substitution dans des conditions de sécurité optimales.

### ***Refus d'AMM***

S'agissant de la possibilité de refuser les AMM pour des spécialités génériques qui ne reproduiraient pas l'ensemble d'une gamme de spécialités de référence, il convient de rappeler que les hypothèses dans lesquelles une AMM est refusée sont expressément prévues aux articles L. 5121-9 et R. 5121-42 du Code de la santé publique.

Le fait qu'une demande d'AMM générique soit présentée pour une seule forme pharmaceutique (comprimé seul au lieu de comprimé et sirop) ou pour un seul dosage (10 mg au lieu de 5, 10 et 20 mg) alors que le médicament de référence développe une gamme complète, ne justifie pas une décision de refus d'AMM selon les textes en vigueur.

### ***Différences de libellés entre génériques et médicaments de référence***

Des différences entre la notice ainsi que le résumé des caractéristiques du produit (RCP) d'un générique et celle de son princeps peuvent intervenir lorsque le générique a été autorisé dans le cadre d'une procédure européenne de reconnaissance mutuelle. Il n'est donc pas possible de modifier les termes de l'autorisation et notamment, le contenu de la notice et du RCP. Toutefois, ces différences restent minimales et ne sont pas de nature à modifier sensiblement le niveau d'information du prescripteur ou du patient. Si tel était le cas, l'autorisation serait refusée. D'autre part, les propriétés d'efficacité et de sécurité restent identiques malgré les différences de libellé.