

## **Synthèse des inspections des établissements génériques 2009**

### **I. Rappel du contexte et des objectifs**

Selon le Code de la santé publique<sup>1</sup>, un médicament 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 différent, 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 prescription<sup>2</sup>.

---

<sup>1</sup> (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).

<sup>2</sup> Article L. 5125-23 du Code de la santé publique

## **I.1. L'inspection des activités de fabrication (BPF)**

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 regard du 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 opérant 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.

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.

Le programme d'inspections des activités de fabrication pour l'année 2009 mis en œuvre par la Direction de l'Inspection et des Etablissements (DIE) a porté une attention particulière aux établissements fabriquant ou exploitant des médicaments génériques. Au travers des inspections réalisées en 2009 par l'unité d'inspection des médicaments chimiques, une synthèse a été réalisée

afin de vérifier si des problèmes spécifiques liés à la fabrication/sous-traitance et/ou à l'exploitation de cette catégorie de médicaments peuvent être mis en évidence.

En complément de ces inspections sont réalisées des inspections sur les activités de pharmacovigilance et sur les essais cliniques de bioéquivalence, dont les programmes sont présentés brièvement ci-dessous, mais dont les résultats détaillés ne font pas l'objet de cette synthèse.

## **I.2. L'inspection approfondie des activités de pharmacovigilance**

Depuis 2007, dans le cadre du renforcement de la surveillance du risque et du bon usage des médicaments, un programme spécifique d'inspections 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 considérée depuis 2007 comme une priorité au regard des non-conformités vis-à-vis de la réglementation, notamment des suivis d'enquêtes de pharmacovigilance. Des premières analyses, il en ressort que des efforts d'amélioration en termes tant d'organisation que de ressources dédiées aux systèmes de pharmacovigilance doivent être mis en place par les établissements spécifiquement orientés dans la mise sur le marché de médicaments génériques avec en particulier une meilleure 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.

## **I.3. 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'inspections spécifiques a donc été mis en place par l'Afssaps dès 1995. Environ 20 missions d'inspection sont conduites chaque année, principalement 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, plusieurs sessions de formation ont ainsi été proposées à des inspecteurs en provenance d'une vingtaine de pays. En 2008, une première session destinée à un public débutant a accueilli 27 participants et la deuxième de niveau avancé a concerné 29 personnes. En mai 2010 une formation d'inspecteurs de pays asiatiques a eu lieu à Singapour avec la collaboration active de l'Afssaps.

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.

## II. Déroulement de l'enquête

Quarante quatre inspections d'établissements fabricants et/ou exploitants de médicaments dont une partie de la gamme de produits est composée de médicaments génériques ont été effectuées en 2009. Parmi les établissements inspectés, 25 avaient le statut uniquement de « fabricant », 6 le statut uniquement d'« exploitant » et 13 le double statut de « fabricant » et d'« exploitant ».

Tableau I  
Nombre d'inspections réalisées en 2009 selon le type d'établissement

		Fabricants		
		Oui	Non	
Exploitants	Oui	13	6	19
	Non	25	0	25
		38	6	44

Pour information, certains établissements inspectés en 2009 dont la taille est importante, ont fait l'objet d'une inspection en deux temps (une première fois pour la fabrication des médicaments stériles et une deuxième pour la partie non stérile) ou d'une inspection rapprochée (dite de suivi) afin de vérifier les actions correctives mises en place à la suite d'une enquête accident ou d'une mise en demeure.

Il est également à noter que les établissements étudiés ici, fabriquent et exploitent des médicaments génériques, mais peuvent également fabriquer et exploiter des médicaments princeps. En effet, les exigences réglementaires actuelles n'imposent pas aux opérateurs de communiquer le détail de leur production et notamment la répartition entre les médicaments princeps et les médicaments génériques. Les autorisations d'établissements portent sur le type d'activités réalisées et de formes pharmaceutiques et non sur les médicaments en eux-mêmes. De même, le pourcentage de l'activité « générique » d'un établissement ne représente pas une information réglementaire obligatoire : un site est répertorié « génériqueur » dès qu'il déclare avoir une activité (même minime) de fabrication ou d'exploitation de médicaments génériques.

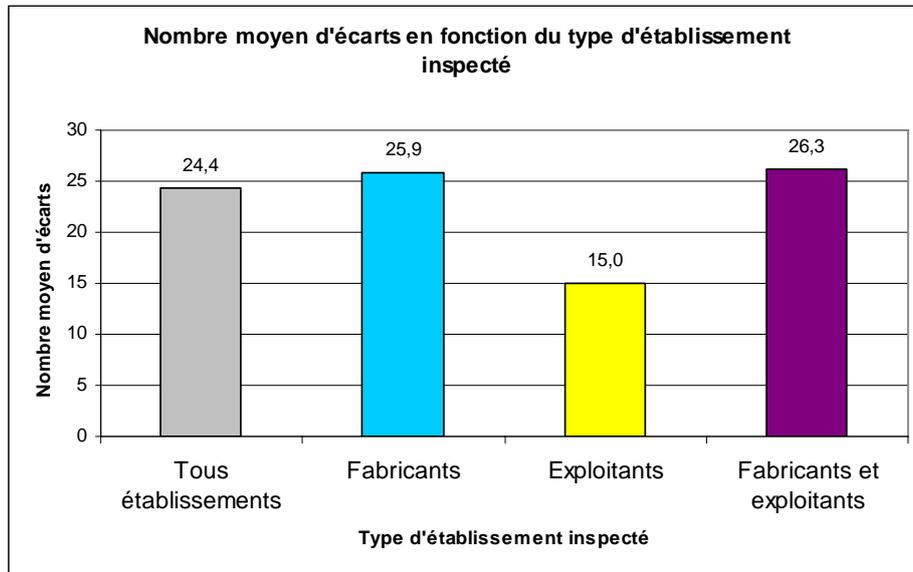
### II.1. Résultats obtenus

#### 1. Nombre moyen d'écarts relevés

##### a. Nombre total d'écarts

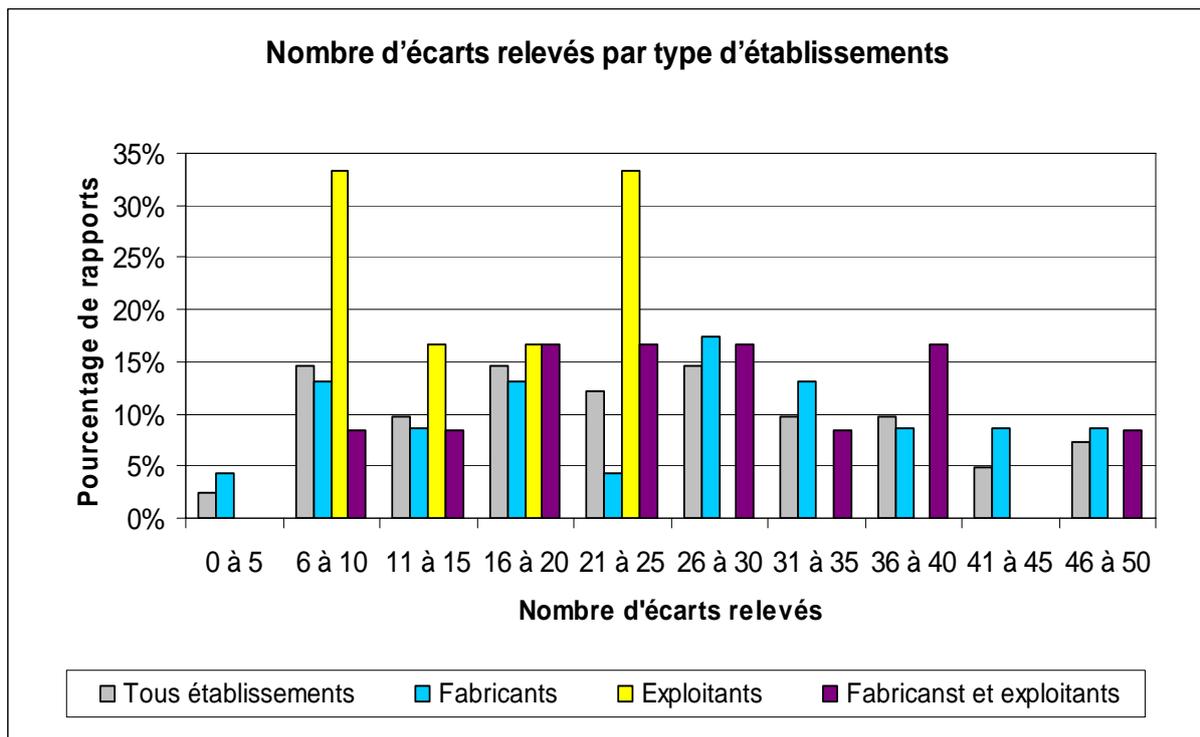
Tous établissements confondus, le nombre moyen de tous les écarts observés par inspection est de 24,4. Comme le montre le graphique 1, pour les 6 établissements uniquement « Exploitant », seulement 15 écarts ont été relevés en moyenne.

Graphique 1



Le graphique 2 montre que tous établissements confondus, la répartition du nombre d'écarts notifiés est très dispersée : ce nombre peut être compris entre 3 et 50, alors que pour les établissements ayant une activité uniquement d'exploitant, il ne dépasse pas 25.

Graphique 2



b. Écarts critiques et majeurs

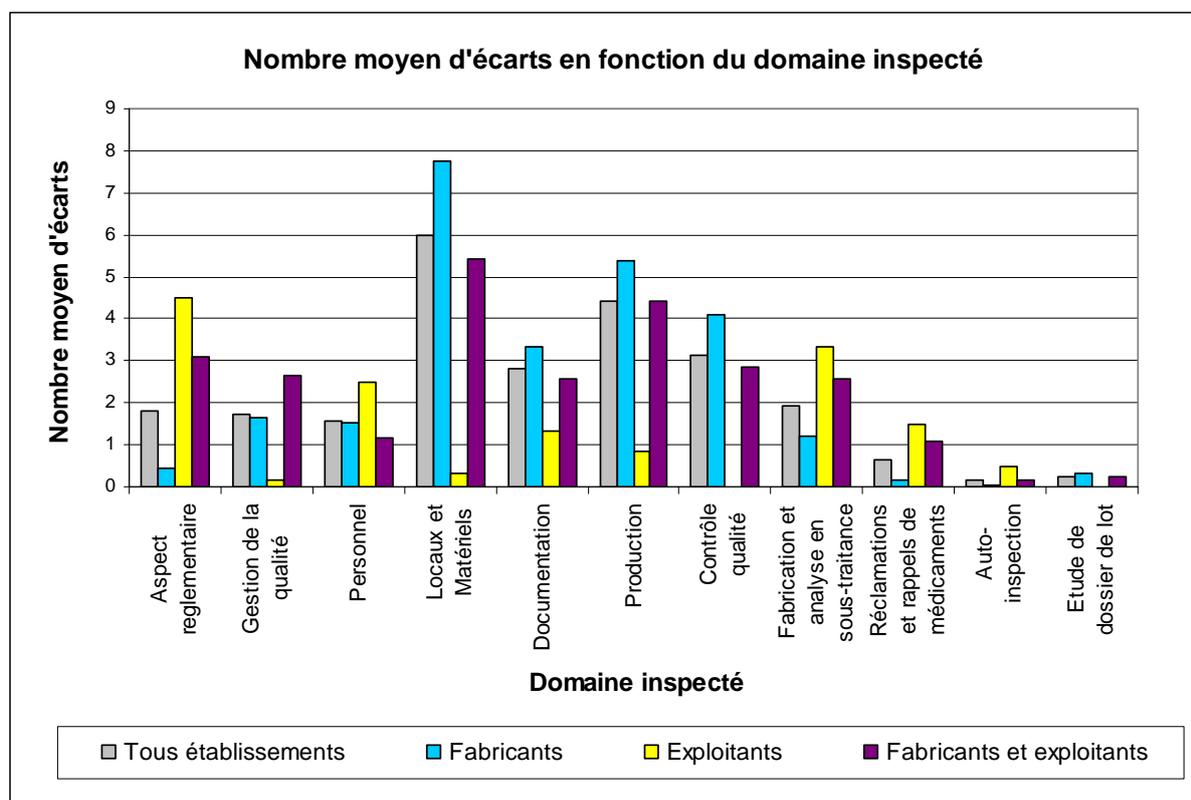
Selon les procédures qualité de la DIE, la classification des écarts en « critique », « majeur » et « autres » n'est effectuée, en principe, que pour les fabricants. Les statistiques données ci-après ne concernent donc que les établissements fabricants ou fabricants/exploitants. En 2009, 59 écarts majeurs et 1 écart critique ont été relevés. Les écarts majeurs concernaient principalement la gestion

de la qualité, les locaux et matériels, la fabrication et l'analyse en sous-traitance et la production. L'écart critique était lié à une non maîtrise du système d'assurance qualité chez un fabricant, ce qui rendait possible l'utilisation en production de matières premières non conformes.

c. Écarts en fonction du domaine inspecté

Le graphique 3 répertorie les écarts relevés en fonction du chapitre BPF inspecté.

Graphique 3



Les domaines recueillant le plus d'écarts varient donc en fonction de l'activité de l'établissement inspecté, certains aspects comme la « production », le « contrôle qualité » ou les « locaux et matériels » sont essentiellement rencontrés sur les sites fabricants.

**Tous établissements confondus**, 80% des écarts portent (par ordre décroissant) sur le chapitre :

- 3 - « Locaux et Matériels »,
- 5 - « Production »,
- 6 - « Contrôle Qualité »,
- 4 - « Documentation »,
- 7 - « Fabrication et Analyse en sous-traitance »,
- et « Aspect réglementaire »

Le chapitre « Auto-inspection », quant à lui, ne recueille que très peu d'écarts (moins de 1 en moyenne), ce qui laisse à penser que les industriels gèrent correctement cet aspect des BPF.

**Les exploitants** recueillent une majorité d'écarts portant sur :

- l' « Aspect réglementaire » : les exploitants ont, en effet, en charge la gestion de la « Publicité » et de la « Pharmacovigilance » et de nombreux écarts « réglementaires » portent sur le fonctionnement et l'organisation du système de pharmacovigilance de l'établissement, ainsi que sur les circuits d'approbation des documents promotionnels et des articles de conditionnement imprimés ;
- la « Fabrication et analyse en sous-traitance » et notamment, l'obligation pour toute opération de fabrication ou d'analyse en sous-traitance d'être couverte par un contrat écrit, ainsi que l'obligation pour le donneur d'ordre d'évaluer la capacité du sous-traitant à réaliser correctement le travail demandé. En effet, les points 7.1 et 7.3 relatifs à ces obligations concernent plus de 72% des points relevés dans le chapitre 7 des BPF ;
- le « Personnel » : les écarts étant principalement liés à l'absence ou l'insuffisance ou encore la non évaluation de la formation dispensée. 61% des écarts relevés pour ce chapitre concernent plus particulièrement les points 2.9 et 2.8 (formation aux tâches attribuées). Le point 2.2 relatif à l'organigramme de l'établissement, ainsi qu'aux fiches de fonction et aux délégations des responsabilités concerne 33% des écarts relevés dans ce chapitre ;
- les « Réclamations et Rappels de médicaments » : les écarts observés concernent principalement la gestion des réclamations et, plus précisément, leur enregistrement, leur traitement et les mesures à prendre (points 8.3 (36%) et 8.1 (18%)) ;
- et la « Documentation » : les écarts relevés sont liés à l'absence de mise à jour des procédures, qui sont souvent incomplètes ou ne correspondant pas à la pratique.

**Les fabricants** recueillent une majorité d'écarts portant sur :

- les « Locaux et matériels » et notamment sur les points :
  - o 3.34 (15%) qui traite de la conception, de l'installation et de l'entretien du matériel de fabrication et de contrôle ;
  - o 3.12 (9%) qui concerne le traitement d'air des zones de production ;
  - o 3.14 (7%) qui traite des dispositions spécifiques pour éviter les contaminations croisées et faciliter le nettoyage des endroits où de la poussière est libérée ;
  - o 3.41 (7%) relatif à l'étalonnage et la vérification des appareils de mesure, de pesée, d'enregistrement et de contrôle.
- la « Production » :
  - o 15% des écarts relevés portent sur l'absence de protection du produit contre les contaminations microbiennes et les contaminations croisées (point 5.10) ;
  - o 15% des écarts observés sont liés aux points 5.25 et 5.26, qui traitent de l'obligation pour le fabricant d'avoir une connaissance approfondie de ses fournisseurs et de n'acheter des matières premières qu'auprès de fournisseurs agréés.
- le « Contrôle qualité » et notamment, les points :
  - o 6.19 (19%) sur la gestion des réactifs, solutions titrées, substances chimiques de référence et étalons, ainsi que sur la validation du nettoyage de la verrerie nécessaire à la réalisation des contrôles ;
  - o 6.15 (8%) qui traite de la validation des méthodes d'analyse et leur conformité avec le dossier d'AMM.

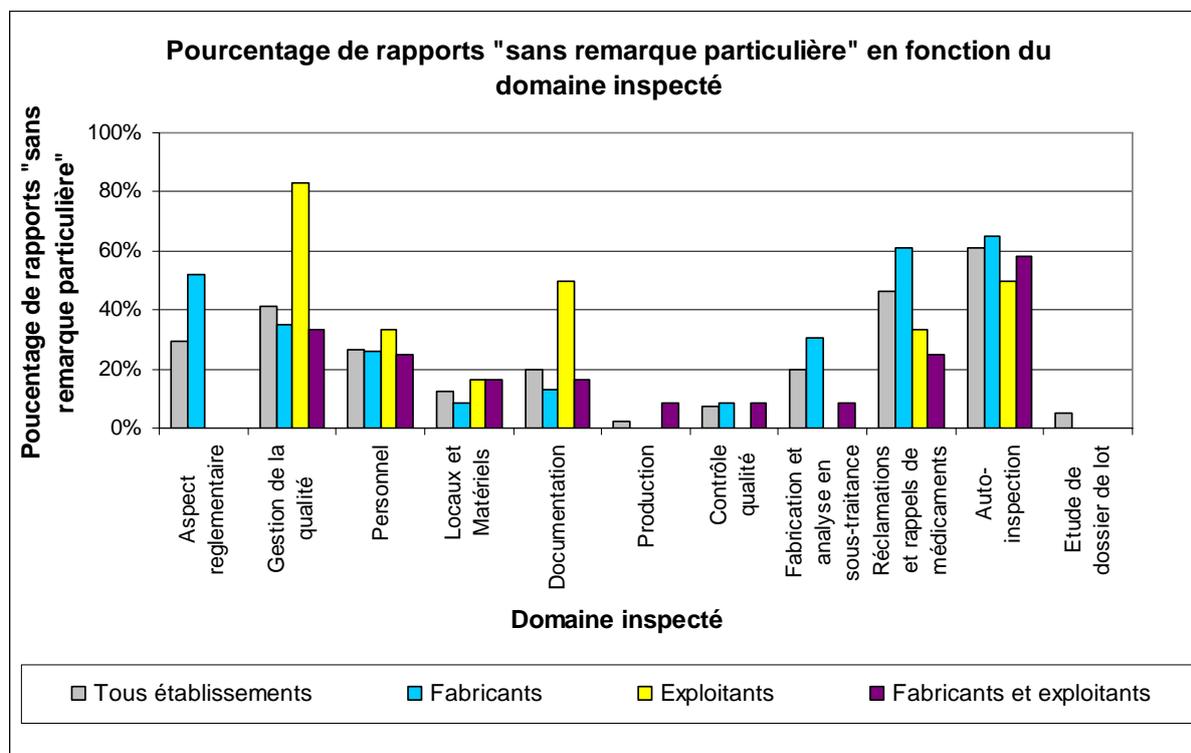
- et la « Documentation » : les écarts relevés concernent la gestion du cahier de route des gros équipements (qualifications, étalonnage, maintenance et nettoyage) et celle des procédures qui ne sont pas toujours actualisées ou révisées.

**Chez les exploitants qui ont également une activité de fabrication**, il est logique de retrouver les principaux écarts dans les domaines cités précédemment pour les deux types d'activités, avec en complément, le chapitre de la « Gestion de la qualité », qui vient en 4<sup>ème</sup> position en termes de référencement des écarts.

## 2. Domaine inspecté avec la mention « sans remarque particulière »

Lorsqu'un domaine inspecté s'avère être satisfaisant au regard des BPF et ne fait l'objet d'aucun écart ou remarque, la mention « ce chapitre a été inspecté et ne fait l'objet d'aucune remarque particulière » est indiqué dans le rapport d'inspection. Le graphique 4 représente le pourcentage de rapports consignants cette mention pour chaque domaine concerné.

Graphique 4



Il apparaît ainsi que les établissements uniquement « Exploitant » maîtrisent mieux les aspects « gestion de la qualité » et « documentation » par rapport aux établissements « Fabricant », qui ont, eux, une meilleure gestion des aspects « réclamations - rappels de lots » et « réglementaire ».

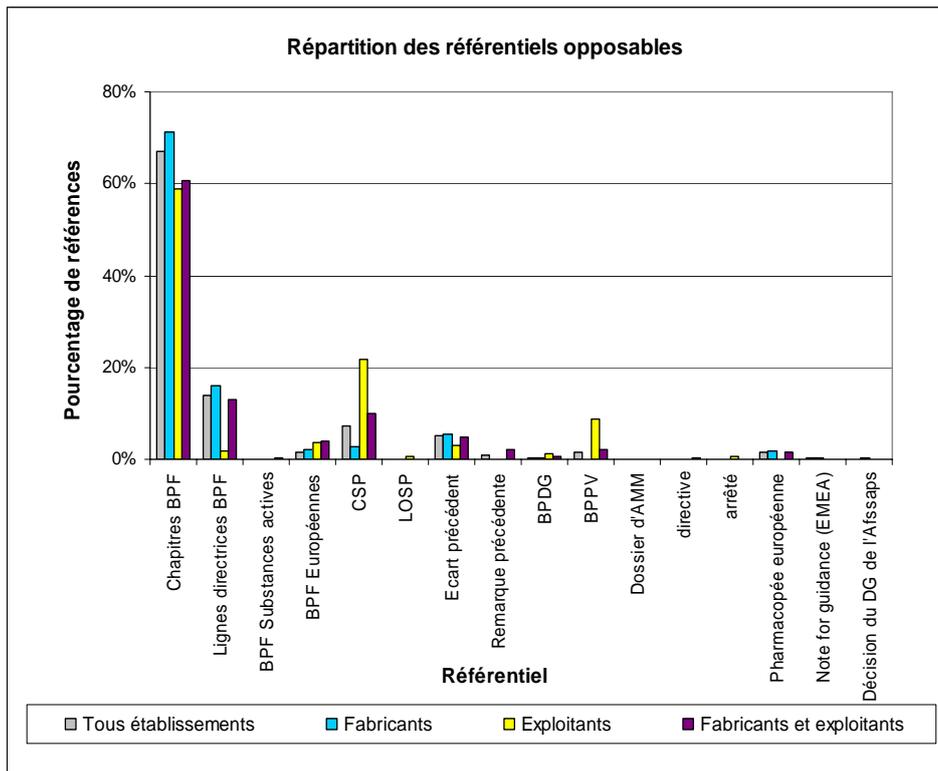
Comme vu précédemment, le chapitre « Auto-inspection » est bien celui pour le lequel le nombre de mentions « sans remarque particulière » est le plus élevé, tous types d'établissements confondus.

### 3. Référentiels utilisés

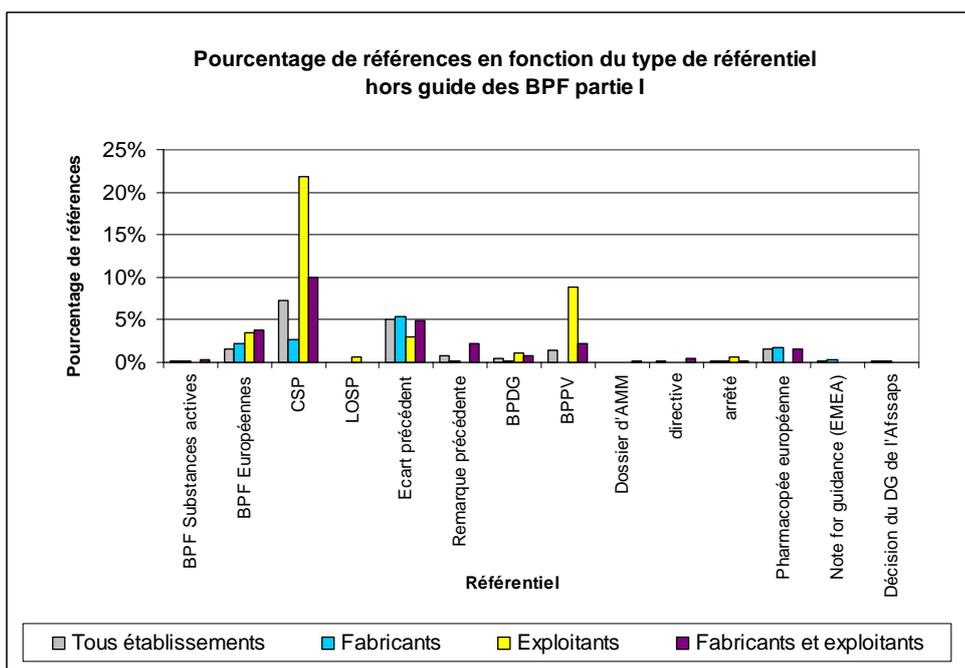
#### a. Référentiels généraux

Selon les procédures qualité de la DIE, tout écart relevé doit être relié à un référentiel opposable. Un ou plusieurs référentiels (BPF, code de la santé publique ou CSP) peuvent ainsi être associés à l'écart. Un écart peut également faire référence à plusieurs chapitres des BPF. Dans les graphiques 5 et 6, tous établissements confondus, 81% des référentiels cités correspondent au guide des BPF, 7% environ au Code de la Santé Publique (CSP).

Graphique 5



Graphique 6



Il est à noter que 87% des références citées dans les rapports d'inspection des établissements de « fabrication uniquement » sont liés aux BPF et 3% au CSP; ce ratio est moins net pour les établissements ayant une activité uniquement d'exploitant (61% de références aux BPF contre 22% au CSP).

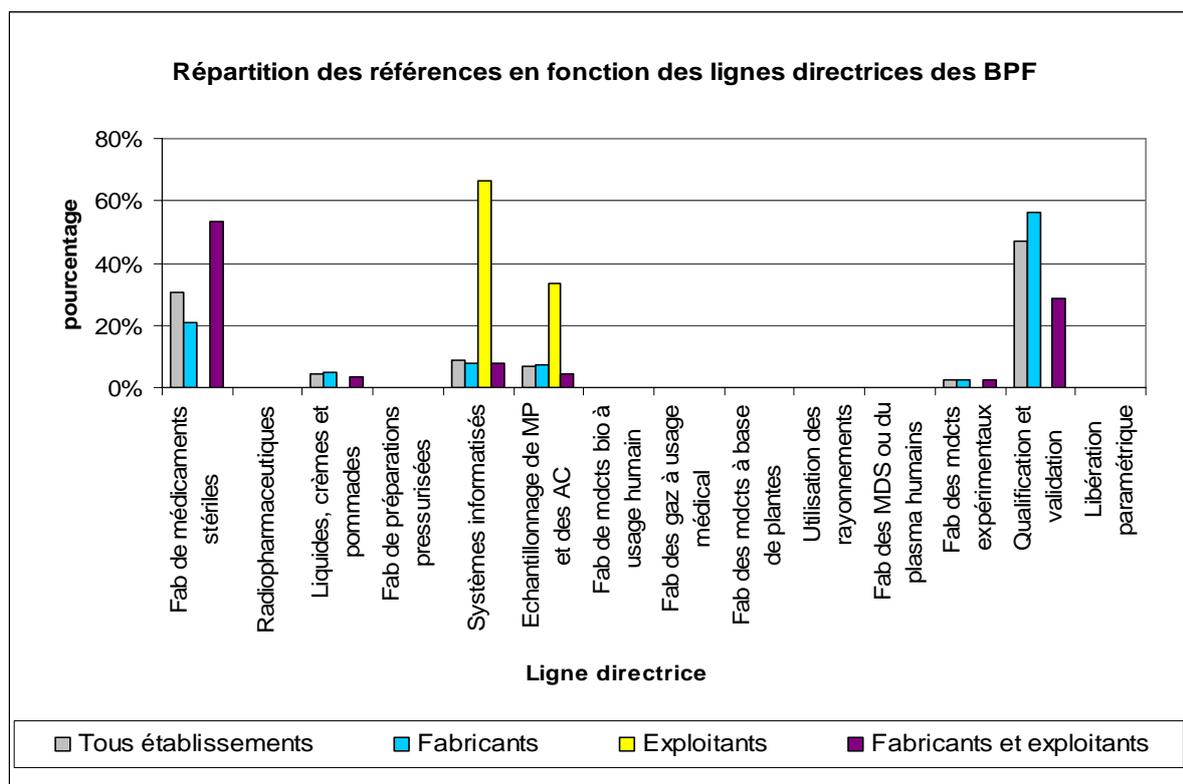
#### b. Lignes directrices BPF

La répartition des écarts en fonction des lignes directrices (LD) des BPF est représentée dans le graphique 7. La LD concernant la « Qualification et validation » est la plus fréquemment citée en référence (137 citations) pour les établissements fabricants ou fabricants et exploitants. En effet, les fabricants ont pour obligation de qualifier leurs matériels et équipements et de valider leurs procédés de fabrication et de nettoyage.

Les autres LD également citées pour les établissements ayant une activité de fabrication sont celles concernant la « Fabrication de médicaments stériles » (89 citations), les « Systèmes informatisés » (23 citations) et l'« Echantillonnage de matières premières » (19 citations).

Pour les exploitants « seuls », 3 non conformités liées aux LD ont été constatées : 2 sur les « Systèmes informatisés » et une sur l'« Echantillonnage de matières premières et articles de conditionnement » (1 citation).

Graphique 7



#### **4) Spécificité Exploitants (seuls ou avec une activité de fabrication)**

Les 19 établissements « Exploitants » inspectés en 2009 sont en grande majorité, non conformes aux BPF quant à la réalisation des audits :

- audits des fabricants de principes actifs (chapitre 5 – Production) pour les exploitants/fabricants,
- audits des fabricants/sous-traitants de produits finis (chapitre 7 – Fabrication et analyse en sous-traitance) pour les exploitants,
- ou encore audits des prestataires de service (contrôle qualité, transports, nettoyage ...) pour les deux catégories d'établissements.

Les écarts constatés sont : soit l'absence totale d'audits, soit la réalisation d'audits de façon non satisfaisante ou incomplète, soit l'absence de suivi des actions correctives post-audit. L'absence de contrats et de cahiers des charges finalisés, signés et régulièrement mis à jour est également très fréquemment observée pour tous ces établissements.

Il est également à noter chez certains exploitants « seuls », l'existence de circuits complexes de sous-traitance de fabrication, d'importation et de contrôle avant libération des produits, faisant intervenir plusieurs acteurs souvent localisés dans des pays hors espace économique européen (EEE), ce qui rend très difficile leurs contrôles.

### III. Conclusion

Globalement, l'enquête permet de dresser un constat satisfaisant pour ce qui concerne la sécurité des produits pour les consommateurs.

L'étude des données montre une certaine disparité entre les différents types d'établissements quant aux écarts relevés lors des inspections.

Certains écarts sont spécifiques aux fabricants tels que ceux liés à la qualification des équipements de production et la validation des procédés, alors que les écarts « réglementaires » liés à la gestion de la pharmacovigilance et des circuits d'approbation des documents promotionnels sont surtout observés chez les exploitants.

L'auto-inspection semble être correctement mise en place quelle que soit le type d'activités de l'établissement. Cependant, étant donné le nombre encore élevé d'écarts constatés lors des inspections dans les autres domaines, il est possible de penser que la qualité de ces auto-inspections n'est pas parfaite, puisque leur but est de contrôler la mise en œuvre et le respect des BPF et de proposer les mesures correctives nécessaires au sein des établissements.

Cette synthèse a permis également de mettre en avant que la majorité des établissements exploitants, seuls ou avec une activité de fabrication, ne réalisent pas ou pas de façon suffisamment régulière les audits de fabricants de principes actifs ou de produits finis, audits qui peuvent être effectués par l'établissement lui-même ou confiés en sous-traitance à un prestataire (pour les substances actives uniquement). L'absence fréquente de contrats/cahiers des charges finalisés, signés et régulièrement mis à jour avec leurs fournisseurs, sous-traitants et prestataires de services est également à signaler.

Afin de pouvoir approfondir cette étude, une thématique d'inspection sur les circuits d'importation, de contrôle et de certification/libération des médicaments (génériques ou non), fabriqués par des sous-traitants situés hors EEE, avec l'élaboration d'une grille d'inspection spécifique, est à l'étude pour 2011.

Ainsi, il nous paraît essentiel de réaffirmer la responsabilité des opérateurs quant à la mise en place d'un contrôle effectif de leurs sous-traitants par le biais d'audits, selon une approche basée sur le risque, afin de s'assurer de la conformité de ceux-ci aux standards de fabrication.

Dans cette perspective, les instances communautaires travaillent sur la lutte contre la falsification de médicaments et sur un renforcement des obligations des opérateurs, dans le cadre de l'élaboration d'une directive « paquet pharmaceutique », modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif au médicament à usage humain, en parallèle des contrôles effectués par les Autorités Compétentes. De plus, il est prévu, de manière explicite, que les titulaires d'une autorisation de fabrication seront tenus de vérifier que le fabricant ou le distributeur de substances actives respecte les Bonnes Pratiques de Fabrication en effectuant des audits sur site.