



Rencontre Albi – ANSM 19 septembre 2019

Préalable : l'acide ursodésoxycholique est le médicament majeur prescrit pour le traitement des maladies inflammatoires des voies biliaires.

1) Localisation de la fabrication de l'acide ursodésoxycholique ?

Dans le respect du secret commercial, l'ANSM n'est pas autorisée à fournir les informations sur les lieux de fabrication du principe actif et du produit fini. Cependant nous pouvons indiquer que :

Les médicaments Dozurso, Cholurso et Delursan sont fabriquées et contrôlées en France selon les principes de Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF).

>https://www.ansm.sante.fr/content/download/108495/1374645/version/4/file/Guide-BPF_Mai+2019_4.pdf

Le médicament Ursolvan est fabriqué et contrôlé en Espagne, selon ces mêmes principes de BPF.

Les médicaments génériques Acide désoxycholique Teva, Mylan et Biogaran sont fabriqués en Inde selon les principes BPF et contrôlés au Royaume-Uni.

Lors de la demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) les dossiers sont évalués selon les recommandations européennes.

><https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines/quality-guidelines>

Quel que soit le lieu de fabrication l'exigence de qualité est identique, que ce soit pour la substance active et/ou le produit fini.

2) Comment l'origine d'un médicament est-elle définie ? (lieu de fabrication de la molécule, de la mise en comprimé, du conditionnement final, autre ?)

Le calcul est-il fait par rapport à la valeur ajoutée au produit ?

La notion d'origine du produit s'accompagne systématiquement d'une précision indiquant qu'il est question du lieu de fabrication du principe actif ou bien du produit fini. Pour les médicaments de référence, le produit fini (comprimé) est fabriqué en France (Espagne pour Ursolvan, Dozurso, Cholurso), le principe actif (acide ursodésoxycholique) est fabriqué dans l'EU et au Japon (pour Delursan). Dans la formule de fabrication le titre du principe actif (concentration) est pris en compte.

Les médicaments génériques (Acide désoxycholique Teva, Mylan et Biogaran) sont fabriqués en Inde, le principe actif est fabriqué dans l'EU et en Chine.



Les laboratoires titulaires des AMMs et les laboratoires exploitants (laboratoires en charge des opérations commerciales et non de la fabrication) sont situés en France.

Sur les boîtes et la notice destinée au patient, seuls sont mentionnés les sites de libération du produit fini.

Qu'ils soient fabriqués dans ou hors de l'UE, tous les lots de produit fini sont contrôlés et libérés par un laboratoire d'un état membre de l'UE selon des monographies approuvées au moment de l'obtention de l'AMM (voir question 4).

3) Pour quelles raisons Delursan (Teva) s'est retrouvé en rupture de stocks de manière récurrente ?

Chaque changement de médicament, une fois le traitement stabilisé, est perturbant pour le malade.

Delursan 500mg s'est retrouvé en situation de rupture de stock entre novembre 2017 et juillet 2018 à la suite de problèmes d'approvisionnement en principe actif. Un contingentement a été mis en place afin d'optimiser le recours au stock résiduel, dans l'attente d'un retour à un niveau normal de mise à disposition. En France, la mise à disposition de Delursan 500mg s'est progressivement normalisée à partir de juillet 2018.

Néanmoins d'autres médicaments ayant la même composition qualitative et quantitative en principes actifs et la même efficacité thérapeutique existent en France. On parle alors d'alternatives thérapeutiques. Ainsi, malgré la rupture de stock de Delursan 500mg, les patients ont pu disposer de traitements alternatifs.

4) Où, comment et par qui sont faits les contrôles de ces médicaments (contrôles aléatoires, analyses de lots témoin, simple déclaration du fabricant, etc.) ?

Au moment de la demande d'AMM, le laboratoire dépose un dossier répondant aux exigences européennes qui sont alors en vigueur.

Pour chaque médicament le dossier d'AMM fait l'objet d'une évaluation en matière d'efficacité, de sécurité et de qualité de la spécialité. Les critères qualité proposés par le laboratoire sont évalués par les autorités de santé conformément à la réglementation européenne. La monographie de contrôle proposée par le laboratoire est challengée lors de l'évaluation. Après l'obtention de l'AMM, le laboratoire, qui reste le premier responsable de son produit, devra le contrôler selon la monographie approuvée.

Chaque lot de produit fini (comprimé) est ainsi contrôlé au moment de sa libération par le fabricant selon un ensemble de critères permettant d'assurer un contrôle de la qualité qui inclus, entre autres, la dissolution et le dosage du principe actif et des impuretés

Pour la substance active il existe des monographies de contrôle établies par la Pharmacopée Européenne (EDQM). Chaque lot de principe actif est contrôlé par le fabricant de substance active selon, au minimum, la monographie de la Pharmacopée Européenne. Le titulaire d'AMM a la responsabilité du contrôle de la qualité du principe actif par le biais des audits qu'il conduit périodiquement.

Les sites de fabrication et de contrôle du produit fini sont régulièrement inspectés par des inspecteurs des agences sanitaires européennes, quel que soit le pays de localisation du site de fabrication (UR et hors UE).

Par ailleurs, des échantillons de médicaments sont analysés dans les laboratoires de contrôle des agences sanitaires européennes.

5) Qu'en est-il pour les excipients (quantité, contrôle, pureté, etc.) ?

Les excipients utilisés dans les comprimés d'acide ursodésoxycholique (médicaments de référence et médicaments génériques) sont bien connus et couramment utilisés dans des médicaments. La quantité de chaque excipient est bien maîtrisée dans la formule de fabrication. Tous les excipients sont contrôlés selon les monographies de la Pharmacopée Européenne ou des monographies internes (par exemple pour l'enrobage).

6) Concernant les matières premières utilisées, qu'en est-il des spécifications, de la traçabilité, et des contrôles ? Y a-t-il un danger associé à l'utilisation de la bile bovine ?

Les fabricants de principe actif détiennent un certificat de conformité à la Pharmacopée Européenne. Chaque lot est contrôlé à libération par le fournisseur selon la monographie de la Pharmacopée Européenne; des tests additionnels peuvent être réalisés. Une évaluation du risque lié à l'utilisation de produit d'origine animal est réalisée (risque TSE/BSE – encéphalopathie spongiforme bovine et risque sur la sécurité virale.) Cette évaluation permet d'écarter tout risque associé à l'utilisation de bile bovine.

D'autre part la traçabilité des matières premières (principes actifs et excipient) est assurée dans le cadre des référentiels européens de BPF.

7) La concentration en principes actifs dans un générique est-elle exactement la même que pour un produit de référence ?

Le dosage en principe actif d'un médicament générique est le même que celui du médicament de référence et les spécifications pour le dosage sont les mêmes, à savoir 95 % - 105 % de la concentration cible.

Pour les médicaments génériques, l'équivalence thérapeutique est démontrée par des études de bioéquivalence.

En effet, un médicament est considéré comme générique :

- s'il contient strictement la même quantité du même principe actif que le médicament de référence (appelé aussi médicament d'origine),
- et se comporte de la même manière dans l'organisme.

On dit alors qu'il est bioéquivalent au médicament d'origine.

La « bioéquivalence » signifie qu'un médicament générique possède une biodisponibilité équivalente à celle du médicament de référence, c'est-à-dire que la quantité de principe actif disponible dans le sang est similaire et que la vitesse à laquelle ce principe actif atteint la circulation sanguine est également similaire.

Pour obtenir la qualité de médicament « générique », un médicament doit donc présenter un dossier biopharmaceutique comprenant des études (nommées « essais de bioéquivalence ») démontrant sa bioéquivalence avec le médicament d'origine. Cette étape de l'AMM est essentielle car la bioéquivalence garantit une efficacité et une sécurité d'emploi identiques à celles du médicament d'origine.

Les essais de bioéquivalence sont réalisés sur le médicament dans sa forme finale : ils permettent ainsi de vérifier que ce qui diffère entre le médicament d'origine et le médicament générique (les procédés de fabrication et les excipients) ne remettent pas en cause l'efficacité et la sécurité d'emploi de la molécule.

L'étude est le plus souvent réalisée chez des volontaires sains pour réduire la variabilité interindividuelle inhérente à la maladie. Elle consiste à comparer, après administration du médicament générique ou du médicament d'origine, la concentration plasmatique du principe actif.

Chaque volontaire reçoit une dose du princeps, puis la même dose du générique, ou inversement. Ainsi chaque volontaire est son propre témoin, c'est un essai croisé. Dans chaque cas, des prélèvements

sanguins permettent de mesurer l'évolution de la concentration dans le sang du principe actif au cours du temps.

Les essais de bioéquivalence s'appuient sur la comparaison statistique médicament générique versus médicament de référence de 2 paramètres d'exposition systémique au médicament :

> l'aire sous la courbe des concentrations en fonction du temps (AUC pour l'aire sous la courbe) qui permet d'estimer l'étendue de l'absorption.

> la concentration maximale (Cmax), mesurée au temps (Tmax), permettant d'apprécier la vitesse à laquelle le principe actif se retrouve dans l'organisme.

Pour conclure à la bioéquivalence entre les deux médicaments, l'intervalle de confiance du ratio médicament générique / médicament de référence doit être entièrement compris dans l'intervalle [80 % - 125 %].

Cet intervalle de [80 % ; 125 %] a été défini au niveau international en considérant qu'une variation du ratio des moyennes jusqu'à 20 % n'a que peu de conséquences cliniques (efficacité/sécurité).

Ces essais sont évalués par une autorité sanitaire compétente. Des inspections sont aussi régulièrement menées sur les sites où ont lieu ces essais de bioéquivalence.

8) Quels sont les niveaux de tolérance admis dans le dosage du principe actif tant pour le générique que pour le produit de marque ?

Les limites généralement acceptées en Europe en accord avec la réglementation en vigueur pour le dosage du principe actif dans le produit fini sont 95 % -105 % par rapport à la quantité cible.

9) Pour les produits finis, existe-il un contrôle de la pureté de la molécule et à quel niveau de concentration cela descend-t-il ? (ppm, ppM ?)

Chaque lot de principe actif est contrôlé selon la monographie de la Pharmacopée Européenne, y compris pour le taux des impuretés. Les taux des impuretés, conformément à la Pharmacopée Européenne et à la réglementation en vigueur, sont de l'ordre de pourcentage (%). Des impuretés nécessitant un contrôle de l'ordre de ppm (part per million) n'ont pas été mises en évidence.

10) A quelle fréquence ces différents contrôles sont-ils effectués par an ?

Chaque lot de produit fini et de principe actif est contrôlé au moment de sa libération. Par ailleurs chaque année la stabilité d'un lot est suivie pendant toute la durée de sa conservation.