



# ASSEMBLÉE NATIONALE

13ème législature

## médicaments génériques

Question écrite n° 104371

### Texte de la question

M. Jean-Claude Flory attire l'attention de M. le ministre du travail, de l'emploi et de la santé sur les contrôles de conformité des médicaments génériques aux molécules brevetées tombées dans le domaine public. En effet, des variations de l'ordre de 20 % de la biodisponibilité (vitesse et intensité d'absorption par l'organisme) entre un générique et son médicament *princeps* peuvent être admises. Aussi, il lui demande de lui préciser comment est organisé, dans notre pays, le contrôle de la conformité de ces médicaments génériques et quels sont les résultats annuels qui ressortent de ces tests.

### Texte de la réponse

Les conditions pour qu'une spécialité pharmaceutique soit classée parmi les médicaments génériques sont définies à l'article L. 5121-1 (5°) du code de la santé publique (CSP). La spécialité générique d'une spécialité de référence (ou princeps) est celle qui a 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 de biodisponibilité appropriées. Aussi, au terme de la procédure d'autorisation dite « abrégée », prévue par l'article R. 5121-28 du code précité et applicable aux médicaments génériques, seule la démonstration de la qualité pharmaceutique et de la bioéquivalence, entendue comme « l'équivalence des biodisponibilités et la biodisponibilité comme la vitesse et l'intensité de l'absorption dans l'organisme, à partir d'une forme pharmaceutique, de la substance active ou de sa fraction thérapeutique destinée à devenir disponible au niveau des sites d'action », sont nécessaires à l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) d'un médicament générique. Le demandeur doit donc joindre à son dossier les études de biodisponibilité permettant de démontrer que le médicament générique est équivalent, sur le plan pharmacocinétique, à la spécialité de référence, étant précisé que deux produits sont équivalents sur le plan thérapeutique si leurs principes actifs parviennent à leurs sites d'action avec la même vitesse d'absorption et d'assimilation, et avec la même concentration. Lorsque cette bioéquivalence est démontrée, les spécialités sont considérées comme ayant les mêmes profils de sécurité et d'efficacité. À cet égard, il doit être rappelé que les études de bioéquivalence, nécessaires au dépôt d'une demande d'AMM, sont strictement encadrées par la ligne directrice sur l'étude de la biodisponibilité et de la bioéquivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98), qui définit précisément les intervalles de valeurs à l'intérieur desquels doivent se situer les paramètres pharmacocinétiques permettant de conclure à la bioéquivalence. C'est ainsi que le rapport des paramètres pharmacocinétiques, déterminés à l'issue des études cliniques de bioéquivalence comparant les spécialités de référence et générique, doivent se situer dans un intervalle compris entre 80 % et 125 %. Dès lors, les résultats d'étude, compris dans cet intervalle de 20 %, signifient précisément qu'il n'existe pas de différence statistiquement significative entre les deux produits comparés. S'agissant ensuite, plus particulièrement, de la sécurité des médicaments génériques, il convient de préciser que ces médicaments bénéficient des mêmes garanties de qualité que toutes les autres spécialités pharmaceutiques. En effet, les exigences en matière de qualité et de sécurité sont identiques pour tous les médicaments - génériques ou princeps - qu'il s'agisse des matières premières (principes actifs et excipients), des bonnes pratiques de fabrication (BPF), des contrôles, de la stabilité, du conditionnement et de l'étiquetage.

Comme toute autre spécialité pharmaceutique, les médicaments génériques sont autorisés, inspectés et contrôlés par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS). À cet égard, il peut être précisé qu'en 2009, 359 inspections de fabricants et d'exploitants de médicaments, dont 44 concernant des médicaments génériques ont été réalisées par les inspecteurs de l'AFSSAPS. Ces inspections ont permis de relever que le circuit de fabrication d'un médicament générique est complexe et repose souvent sur plusieurs intermédiaires. Ces inspections de « génériqueurs », comme celles des fabricants de médicaments princeps, ont également confirmé la tendance à la mondialisation industrielle des acteurs intervenant dans la chaîne de fabrication de ces médicaments (titulaires d'AMM, fabricants, fournisseurs de substances actives, importateurs, sous-traitants, personne chargée de la pharmacovigilance etc.). Dans ce contexte, la coopération européenne et internationale occupe une place importante compte tenu des enjeux de santé publique qui en découlent. L'AFSSAPS et ses homologues des agences européennes et internationales cherchent donc à coordonner leurs actions d'inspection et à optimiser leurs ressources afin de s'assurer que les produits qu'ils encadrent sont de qualité et efficaces. Des inspections sont ainsi menées conjointement sur les sites de fabrication hors Union européenne, et les informations sur les résultats des inspections sont régulièrement échangées. En complément de l'inspection du circuit pharmaceutique de fabrication des médicaments, l'AFSSAPS conduit, depuis 2007 un programme d'inspections approfondies sur les activités de pharmacovigilance mises en oeuvre par les responsables de la mise sur le marché. Il s'agit plus particulièrement d'inspecter les systèmes de pharmacovigilance fonctionnant en routine et les activités mises en place dans le cadre de plans de gestion des risques (PGR). Entre 2007 et 2009, l'AFSSAPS a procédé à 27 inspections spécifiques de systèmes de pharmacovigilance dont 6 inspections d'établissements spécifiquement orientés sur la mise sur le marché de médicaments génériques. D'une manière générale, il ressort que les établissements de médicaments génériques doivent fournir des efforts tant en termes d'organisation de leur système que des ressources dédiées. Ils doivent être particulièrement attentifs sur le choix des prestataires intervenant dans le circuit de fabrication des médicaments génériques et observer un suivi régulier du profil de sécurité de leurs spécialités. À cet effet, l'AFSSAPS a mis en place une stratégie destinée à suivre les plans d'actions des « génériqueurs » en vue d'améliorer leur système de pharmacovigilance. Enfin, il convient de rappeler que l'AFSSAPS effectue depuis 1999 un contrôle en laboratoire 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 aux spécifications retenues dans l'AMM. Dans le cadre de la mission de surveillance du marché au niveau national et européen, le médicament générique représente 40 des activités de contrôle en laboratoire de l'AFSSAPS. En 2009, 179 spécialités génériques et 33 spécialités de référence ont fait l'objet de contrôle, soit dans le cadre d'une activité programmée, soit en urgence. Le taux de non-conformité s'élève à 5 % des lots contrôlés sur l'ensemble de l'année. Ces non-conformités portent essentiellement sur des problèmes de teneur en principe actif et d'impureté. Ce taux de non-conformité est néanmoins similaire à celui observé pour les médicaments de référence. Les non-conformités mises en évidence font l'objet de suivis spécifiques associant les expertises de l'évaluation, l'inspection, les laboratoires de contrôles et la pharmacopée. Le suivi des non-conformités constatées au cours d'une année se traduira par le contrôle de nouveaux lots des spécialités incriminées. Enfin, il peut être rappelé que chaque année, un bilan de l'action de l'agence sur les médicaments génériques est publié dans son rapport annuel d'activité, disponible sur son site Internet ([www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr)).

## Données clés

**Auteur :** [M. Jean-Claude Flory](#)

**Circonscription :** Ardèche (3<sup>e</sup> circonscription) - Union pour un Mouvement Populaire

**Type de question :** Question écrite

**Numéro de la question :** 104371

**Rubrique :** Pharmacie et médicaments

**Ministère interrogé :** Travail, emploi et santé

**Ministère attributaire :** Travail, emploi et santé

**Date(s) clé(s)**

**Question publiée le :** 5 avril 2011, page 3317

**Réponse publiée le** : 16 août 2011, page 8917