



ASSEMBLÉE NATIONALE

13ème législature

médicaments génériques

Question écrite n° 127851

Texte de la question

M. Jean-Marc Roubaud attire l'attention de M. le ministre du travail, de l'emploi et de la santé sur les médicaments génériques. Il lui a été signalé à plusieurs reprises par des médecins libéraux et hospitaliers de possibles problèmes concernant les médicaments génériques. En effet, certains génériques provoqueraient des allergies venant vraisemblablement des excipients utilisés, d'autres présenteraient des effets moindres laissant présumer des problèmes de dosage du principe actif. Aussi, il lui demande la méthodologie en place pour le contrôle des excipients et le dosage des principes actifs.

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. En outre, les différentes formes pharmaceutiques orales à libération immédiate sont considérées comme une même forme pharmaceutique. De même, les différents sels, esters, éthers, isomères, mélanges d'isomères, complexes ou dérivés d'un principe actif sont regardés comme ayant la même composition qualitative en 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 données par le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché du médicament générique. Aussi, au terme de la procédure d'autorisation de mise sur le marché (AMM) 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'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. A 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 $\pm 20\%$, signifient précisément qu'il n'existe pas de différence statistiquement significative entre les deux produits comparés. Ainsi, aucune disposition n'exige que la composition en excipients de la spécialité générique soit identique à celle de la spécialité de référence. Toutefois, lorsque des excipients dits à effet notoire sont utilisés pour la formulation des génériques, ces excipients sont dûment mentionnés dans l'information du prescripteur et du patient. De plus, le répertoire des groupes génériques liste l'ensemble des excipients à effet notoire, ainsi que les effets susceptibles d'en découler. Il est à noter que cette mention d'excipient à effet notoire s'applique à l'ensemble des spécialités pharmaceutiques, de référence comme génériques. En effet, il y a lieu de souligner sur ce point, 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 aussi signalée dans les notices destinées aux patients. S'agissant 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. Les médicaments génériques sont autorisés, inspectés et contrôlés par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS). A cet égard, 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 ainsi à coordonner leurs actions d'inspection et à optimiser leurs ressources afin de s'assurer que les produits qu'ils encadrent sont sûrs et efficaces. Des inspections sont menées conjointement sur les sites les plus lointains, et les informations sur les résultats des inspections sont régulièrement échangées. En complément des activités d'évaluation et d'inspection 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 l'année suivante. Enfin, il peut être rappelé que, dans son rapport annuel d'activité disponible sur son site internet (www.afssaps.fr), l'Agence publie un bilan de son action sur les médicaments génériques.

Données clés

Auteur : [M. Jean-Marc Roubaud](#)

Circonscription : Gard (3^e circonscription) - Union pour un Mouvement Populaire

Type de question : Question écrite

Numéro de la question : 127851

Rubrique : Pharmacie et médicaments

Ministère interrogé : Travail, emploi et santé

Ministère attributaire : Travail, emploi et santé

Date(s) clé(s)

Question publiée le : 7 février 2012, page 1038

Réponse publiée le : 8 mai 2012, page 3716