

Médicaments génériques : lever l'opacité

1. Pourquoi prescrire des médicaments génériques ?
2. Pourquoi les médicaments génériques sont-ils décriés ?
3. Alors qu'est-ce qu'un médicament générique ?
4. Pourquoi les médicaments génériques ne sont-ils pas des copies strictement identiques ?
5. A quoi servent les excipients ?
6. Certains excipients dits « à effet notoire » peuvent-ils toutefois modifier la tolérance des médicaments génériques ?
7. Quelles précautions sont-elles prises lors de la substitution pour les personnes qui ne supportent pas ces excipients à effets notoires ?
8. N'est-il pas possible de faire évoluer le droit pour que les médicaments génériques ressemblent davantage aux médicaments de référence ?
9. Que recouvre la notion de bioéquivalence ?
10. Comment est démontrée la bioéquivalence d'un médicament générique avec le médicament de référence ?
11. Et pour les médicaments dits « à marge thérapeutique étroite » ?
12. La qualité des essais de bioéquivalence réalisés à l'étranger est-elle garantie ?
13. Quelles garanties offrent les médicaments génériques fabriqués à l'étranger ?
14. L'ANSM mène-t-elle un programme d'inspection spécifique des sites fabriquant des médicaments génériques ?
15. Le contrôle des produits commercialisés fait-il apparaître des différences entre médicaments génériques et médicaments princeps ?
16. Des études scientifiques ont-elles comparé, chez des patients, l'efficacité de médicaments génériques et de leurs princeps ?
17. Les médicaments génériques sont-ils à l'origine de davantage de signalements d'effets indésirables que les produits de référence ?
18. Que va faire l'ANSM pour restaurer la confiance dans les génériques ?

Ce qui est identique entre les médicaments princeps et les médicaments génériques Ce qui peut être différent entre le médicament princeps et le médicament générique

1. Pourquoi prescrire des médicaments génériques ?

La commercialisation de médicaments génériques répond à une nécessité économique. Pour avoir les moyens d'offrir à tous les patients la possibilité d'accéder aux nouveaux traitements et à l'innovation thérapeutique, il est nécessaire de payer moins cher les médicaments plus anciens. Depuis 10 ans, plus de 7 milliards d'euros ont été économisés en France grâce aux médicaments génériques. Dans le même temps de nouveaux traitements sont apparus, pour les pathologies graves comme les cancers notamment, souvent très chers, et les patients français ont pu en bénéficier de façon précoce. Tous les pays, pour les mêmes raisons, développent une politique pour promouvoir les génériques et ces médicaments sont souvent plus largement utilisés que chez nous. En Allemagne, au Royaume-Uni ou aux Pays-Bas, par exemple, la part des génériques représente plus de 60 % des quantités de médicaments vendus, aux Etats-Unis c'est 89 % et au Canada 81 %. En France, nous en sommes à 24 % du marché en quantité et un peu plus de 10 % en valeur.

2. Pourquoi les médicaments génériques sont-ils décriés ?

Les patients français sont avec raison très attachés à leur relation avec leurs médecins, relation qui passe également par la prescription médicale. L'habitude de prescrire sous forme de médicaments princeps, avec un nom de marque d'un médicament qui est substitué par un générique portant la dénomination commune internationale, rompt en partie cette relation privilégiée médecin/malade. La substitution est d'ailleurs parfois difficile à comprendre par certains patients qui pensent que le pharmacien leur donne une autre molécule que celle prescrite par le médecin ou un médicament moins coûteux, considéré à tort comme moins efficace ou source de plus d'effets secondaires. Cette réticence vis à vis des médicaments génériques qui est loin d'être aussi forte dans d'autres pays, où plus de 60% des prescriptions sont couverts par des génériques, résulte sans doute d'un manque d'information qu'il faut combler auprès des patients comme des professionnels de santé.

3. Alors qu'est-ce qu'un médicament générique ?

Réponse Le médicament générique est une notion très encadrée : c'est une copie d'un médicament original, mais pas nécessairement une copie strictement identique. Il doit avoir la même composition qualitative et quantitative en principe(s) actif(s), la même forme pharmaceutique (à noter, les comprimés et les gélules à action immédiate sont considérés comme une même forme pharmaceutique) que la spécialité de référence (encore appelée médicament original ou princeps) et démontrer sa bioéquivalence avec cette dernière, c'est-à-dire démontrer qu'il se comporte de la même manière dans l'organisme.

Il peut présenter des différences, à condition qu'elles n'affectent pas la bioéquivalence du médicament générique par rapport au médicament de référence, seule garantie d'une activité thérapeutique et d'une sécurité identiques. En d'autres termes, ces différences ne doivent pas modifier la quantité et la vitesse auxquelles le principe actif est libéré dans l'organisme.

4. Pourquoi les médicaments génériques ne sont-ils pas des copies strictement identiques ?

Le médicament générique contient le même principe actif que le médicament original et obligatoirement en même quantité. De fausses rumeurs circulent souvent sur ce sujet. Il est impossible et contraire à la réglementation de dire que le générique pourrait contenir 20% en moins de principe actif, ou qu'il pourrait être 20% moins efficace que la spécialité de référence.

Aucune obligation juridique ou technique n'exige une identité de la composition en composants dépourvus d'activité (les excipients) entre la spécialité générique et la spécialité de référence. La composition en excipients peut donc être différente, à condition que celle-ci n'affecte pas la bioéquivalence. Néanmoins, le choix qualitatif et quantitatif des excipients entrant dans la formule générique doit toujours être justifié au regard de ceux de la spécialité de référence.

Un médicament générique n'est donc pas toujours une copie conforme du médicament princeps, il peut présenter un aspect différent, tant par la taille, la couleur, le goût ou la forme.

5. A quoi servent les excipients ?

Les excipients sont des substances sans aucune activité pharmacologique. Ils servent notamment à faire parvenir le principe actif dans l'organisme à l'endroit où il doit agir. Ils ont un rôle dans l'absorption et la stabilité du médicament et conditionnent son aspect, sa couleur et son goût. Ainsi, en raison de la différence d'excipients, un médicament générique peut se présenter sous la forme d'un comprimé bleu, alors que le princeps est rouge, ou bien d'un sirop aromatisé à la banane, alors que le princeps a le goût de fraise.

6. Certains excipients dits « à effet notoire » peuvent-ils toutefois modifier la tolérance des médicaments génériques ?

Dans de rares cas, certains excipients peuvent être mal tolérés chez des patients sensibles (souvent allergiques ou présentant un syndrome d'intolérance particulier). Il s'agit, par exemple, de l'amidon de blé qui est contre-indiqué en cas d'allergie au gluten, de l'aspartam qui est contre-indiqué chez les personnes souffrant de phénylcétonurie, ou de l'huile d'arachide qui est contre-indiquée en cas d'allergie à l'arachide (risque d'urticaire, choc anaphylactique).

Dans ce cas, l'excipient est considéré comme un excipient à effet notoire et sa présence nécessite des précautions d'emploi pour certaines catégories de patients en particulier.

Néanmoins, la présence des excipients à effet notoire n'est pas spécifique aux médicaments génériques. Ils sont présents aussi bien dans les princeps que dans les génériques.

La présence de ces excipients à effets notoires est signalée aux professionnels dans le répertoire des groupes génériques pour toutes les spécialités (génériques et princeps) qui en contiennent.

Pour les patients ces excipients à effets notoires sont signalés dans la notice du médicament et dans certains cas sur son emballage.

7. Quelles précautions sont-elles prises lors de la substitution pour les personnes qui ne supportent pas ces excipients à effets notoires ?

La présence des excipients doit être prise en compte lors de la substitution par le pharmacien :

- pour la substitution d'une spécialité ne contenant pas d'excipient à effet notoire, il est recommandé de choisir une spécialité générique également dépourvue de tout excipient à effet notoire ;
- pour la substitution d'une spécialité contenant un ou plusieurs excipients à effet notoire, il est recommandé de choisir une spécialité générique contenant le ou les même(s) excipient(s) à effet notoire que le princeps ou une spécialité générique partiellement ou totalement dépourvue de ces excipients à effet notoire.

Cependant, la substitution par une spécialité générique contenant un ou plusieurs excipients à effet notoire que ne contient pas la spécialité prescrite est possible lorsqu'après avoir interrogé le patient, il apparaît que celui-ci ne présente pas de risque de survenue d'effets liés à ces excipients à effet notoire.

8. N'est-il pas possible de faire évoluer le droit pour que les médicaments génériques ressemblent davantage aux médicaments de référence ?

Depuis la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, le titulaire d'un droit de propriété intellectuelle protégeant l'apparence et la texture des formes pharmaceutiques orales d'une spécialité de référence ne peut interdire que les formes pharmaceutiques orales d'une spécialité générique susceptible d'être substituée à cette spécialité présentent une apparence et une texture identiques ou similaires. Un générique peut donc maintenant avoir une apparence strictement identique à celle de son princeps.

9. Que recouvre la notion de bioéquivalence ?

La bioéquivalence entre le médicament de référence et son générique signifie qu'ils ont des biodisponibilités équivalentes, c'est-à-dire que la quantité de principe actif disponible (qui atteint la circulation sanguine) est la même et que la vitesse à laquelle ce principe actif atteint la circulation sanguine est également la même.

10. Comment est démontrée la bioéquivalence d'un médicament générique avec le médicament de référence ?

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.

L'étude est réalisée chez des volontaires sains. Elle consiste à comparer, après administration du médicament générique ou du médicament princeps, la concentration plasmatique du produit actif. Chaque volontaire reçoit en insu, une dose du princeps, puis la même dose du générique, ou inversement. Et dans chaque cas, des prélèvements sanguins permettent de mesurer l'évolution de la concentration dans le sang du principe actif au cours du temps. Une courbe comportant en abscisse le temps (à partir de la prise du médicament) et en ordonnée la concentration plasmatique en principe actif, est établie. A partir de ces courbes, plusieurs paramètres pharmacocinétiques sont calculés : la concentration maximale en principe actif (notée C_{max}) observée dans le plasma après administration orale et l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en principe actif au cours du temps (notée AUC).

Les courbes obtenues pour le médicament générique et pour le princeps sont ensuite comparées par une étude statistique, dont les résultats établissent ou non la bioéquivalence entre les deux spécialités comparées.

Pour que la bioéquivalence soit démontrée, il faut que les intervalles de confiance à 90 % des paramètres pharmacocinétiques (AUC et C_{max}) moyens obtenus avec les deux produits soient inclus dans l'intervalle [80,00 %- 125,00 %].

Cet intervalle est défini par une règle européenne, il n'a pas été choisi au hasard. Il a été calculé pour que les variations entre les concentrations dans le sang d'un médicament générique et de son princeps varient dans des proportions semblables à celles qui sont tolérées pour les différents lots d'un même médicament.

11. Et pour les médicaments dits « à marge thérapeutique étroite » ?

Pour certains médicaments, les concentrations efficaces et les concentrations toxiques sont très proches. Les concentrations dans le sang après la prise du médicament ne doivent donc pratiquement pas varier, sinon l'effet attendu risque de ne pas être obtenu ou des effets secondaires gênants risquent d'apparaître. Pour ces médicaments, les résultats comparatifs des paramètres pharmacocinétiques doivent être compris dans l'intervalle [90 %- 111 %].

12. La qualité des essais de bioéquivalence réalisés à l'étranger est-elle garantie ?

L'ANSM inspecte environ 10 à 15 essais de bioéquivalence par an, dont plus de la moitié en Inde, avec une stratégie d'inspection centrée sur les sites les plus à risque, ce qui conduit régulièrement à invalider les résultats des essais et à arrêter les procédures d'autorisation de mise sur le marché (AMM) des médicaments concernés. La mise en place de ce programme d'inspection a conduit à la diffusion de nouvelles recommandations et exigences, et permet une amélioration graduelle de la qualité des pratiques. Des informations sont régulièrement échangées entre les autorités européennes sur les inspections réalisées et des programmes d'inspections coordonnés sont établis. L'ANSM participe au développement de contacts et d'échanges d'informations avec des autorités extra-européennes, en particulier nord-américaines.

13. Quelles garanties offrent les médicaments génériques fabriqués à l'étranger ?

Du fait de la mondialisation, les médicaments génériques, comme les médicaments princeps, sont fabriqués aussi dans des pays tiers, c'est-à-dire en dehors de la France et de l'Union Européenne. Cependant, ces fabrications de médicaments doivent être effectuées dans les mêmes conditions et selon les mêmes textes de référence [Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) des médicaments et des substances actives] qu'en Europe.

Les Etats membres coordonnent leurs efforts pour contrôler ces installations. Tous les sites de fabrication de produits finis sont donc inspectés par une autorité compétente européenne. Si les résultats de l'inspection sont satisfaisants, les autorités européennes délivrent un certificat de conformité aux BPF. Sans certificat de bonnes pratiques européen, il n'y a pas d'autorisation possible de médicaments fabriqués sur ce site, ni d'importation.

Les fabricants de produits finis qui utilisent des substances actives, y compris de pays tiers, doivent s'assurer par des audits de la qualité de ces substances actives. Les autorités nationales compétentes s'assurent que cette responsabilité est pleinement exercée notamment lors des inspections qu'elles réalisent (321 inspections dans le domaine du médicament en 2011).

Dans le domaine des matières premières, 88 inspections ont été réalisées en moyenne par an par l'ANSM sur la période 2007-2011. Environ un quart de ces inspections concernent les pays tiers où les écarts aux bonnes pratiques de fabrication sont plus importants qu'en France et donnent lieu à des mesures appropriées.

L'inspection des fabricants de substances actives localisés en pays tiers est un exercice largement coordonné au niveau international. Le programme d'inspection coordonné des fabricants de substances actives, lancé en 2008 et associant EMA (Agence Européenne des Médicaments), TGA (Australie), US-FDA et EDQM (Direction Européenne de la Qualité du Médicament) ainsi que certains Etats membres dont la France, a permis l'inspection de près de mille sites.

L'entrée en vigueur, en juillet 2013, de la directive n°2011-62 va renforcer les exigences vis-à-vis de l'importation de substances actives. Après cette date, elles devront être accompagnées d'une « confirmation écrite » de la part des autorités compétentes du pays d'exportation confirmant notamment le respect des bonnes pratiques de fabrication, sauf si elles proviennent d'un pays dont le système est reconnu par la Commission européenne (inscription sur une liste mise en ligne sur le site Internet de la Commission).

14. L'ANSM mène-t-elle un programme d'inspection spécifique des sites fabriquant des médicaments génériques ?

L'ANSM contrôle avec la même rigueur les médicaments génériques et les princeps. Elle s'assure que chacun des opérateurs assume ses responsabilités :

- avant la mise sur le marché des médicaments
- lors de leur fabrication
- en aval pour prendre en compte des éventuels effets indésirables

Pour cela elle réalise entre 600 et 800 inspections par an et prend plusieurs milliers de mesures.

L'ANSM a conduit une campagne (notamment sur les conditions de fabrication) des produits génériques en 2009. Cette campagne a porté sur 44 établissements (fabricants ou exploitants) dont une partie de la gamme était composée de médicaments génériques. Les résultats de cette campagne ne font pas apparaître de différence entre la qualité de fabrication des princeps et celle des génériques. Cette [synthèse d'inspection](#) est en ligne sur le site internet de l'ANSM .

15. Le contrôle des produits commercialisés fait-il apparaître des différences entre médicaments génériques et médicaments princeps ?

Environ 200 spécialités du répertoire des groupes génériques et leurs principes actifs font l'objet de contrôle en laboratoire chaque année depuis 1999. Ces contrôles sont toujours effectués de façon comparative entre spécialités génériques et spécialités de référence. Ils portent sur des analyses physicochimiques et éventuellement microbiologiques selon la forme pharmaceutique.

866 médicaments génériques inscrits au répertoire des groupes génériques et 199 médicaments princeps ont ainsi été analysés ces 5 dernières années. Le taux de non-conformités (ou défauts de qualité détectés) est globalement de 3% (3,2 % pour les médicaments génériques et 2 % pour les médicaments princeps).

A noter qu'en 2011 les structures européennes ont organisé une première étude sur les génériques bénéficiant d'une AMM centralisée, à laquelle l'ANSM a activement participé. Elle a concerné la molécule clopidogrel (antiagrégant plaquettaire dont le princeps est le Plavix®). L'ensemble des contrôles effectués a confirmé la bonne qualité de l'ensemble des spécialités génériques de ce groupe.

Parallèlement au programme annuel défini par l'ANSM, un contrôle coordonné a été mis en place au niveau européen portant sur les spécialités ayant une AMM européenne par reconnaissance mutuelle ou décentralisée. Dans ce cadre, entre 2007 et 2011, l'ANSM a contrôlé 304 spécialités et a bénéficié du contrôle de 421 autres spécialités par d'autres laboratoires européens sur des produits ayant une AMM en France. Les génériques représentent la majorité de ces spécialités (environ 90%). Aucune alerte sérieuse concernant des produits distribués sur le marché français n'a été mise en évidence dans ce cadre.

16. Des études scientifiques ont-elles comparé, chez des patients, l'efficacité de médicaments génériques et de leurs princeps ?

Oui, l'Assurance maladie a réalisé une étude sur 100 000 patients, suivis pendant 2 ans, afin de comparer l'efficacité du princeps de la simvastatine (médicament anti-cholestérol de la classe des statines) avec celle de ses génériques. Trois critères ont été étudiés : la survenue de décès, d'infarctus et d'accidents vasculaires cérébraux. Sur la prévention de ces différents événements l'étude a montré qu'il n'existe aucune différence d'efficacité entre le médicament princeps et ses génériques. Ces résultats sont conformes à ceux des principales publications scientifiques récentes qui confirment l'absence de différence en termes de résultats cliniques et d'effets secondaires entre médicaments princeps et génériques.

17. Les médicaments génériques sont-ils à l'origine de davantage de signalements d'effets indésirables que les produits de référence ?

La déclaration d'effets indésirables concerne aussi bien la molécule princeps que les génériques. Les effets indésirables sont en général plus fréquemment rapportés avec le princeps qu'avec les génériques, les dates d'AMM et de commercialisation étant antérieures pour les princeps.

Par ailleurs, tout nouveau médicament fait l'objet d'un "biais de notoriété" qui n'est pas retrouvé avec le générique qui arrive au moins 10 ans après.

De ce fait il est difficile d'interpréter les résultats retrouvés dans la base nationale de pharmacovigilance concernant les taux de notification observés avec les princeps versus les génériques.

Toutefois, le « Guichet Erreurs Médicamenteuses » de l'ANSM reçoit des signalements d'erreurs ou de risque d'erreurs médicamenteuses en lien avec des médicaments génériques. Ils peuvent être liées à des similitudes de conditionnements entre les médicaments génériques d'un même laboratoire, à un changement de marque de générique pour un même traitement ou encore à des différences de présentation entre génériques et princeps, entraînant des pertes de repères ou des confusions. Ces signalements sont traités au cas par cas afin d'apporter la réponse la plus adaptée à chaque situation.

18. Que va faire l'ANSM pour restaurer la confiance dans les génériques ?

Outre ses activités d'évaluation, de contrôle et d'inspection, l'ANSM va améliorer l'information des patients et des professionnels de santé sur les médicaments génériques, déjà sur le marché et à venir. Ces actions d'information sont particulièrement importantes pour établir la transparence sur ces médicaments et lutter contre des idées fausses sur ces produits.

L'ANSM a déjà commencé à travailler avec les sociétés savantes pour optimiser les conditions d'utilisation des médicaments génériques dans certaines situations particulières.

Ce qui est identique entre les médicaments princeps et les médicaments génériques

- la composition qualitative et quantitative en principe(s) actif(s), la forme pharmaceutique*
- la biodisponibilité : vitesse et intensité de l'absorption de la substance active dans l'organisme
- le profil de qualité, de sécurité et d'efficacité du produit
- les procédures d'obtention de l'AMM : nationale ou européennes
- les principes et exigences permettant la démonstration de la qualité du médicament, sa reproductibilité d'un lot à l'autre et sa stabilité
- les règles de prescription et de délivrance
- la dénomination commune de la substance active inscrite sur la boîte
- le taux de remboursement par la sécurité sociale
- les obligations des fabricants et exploitants des médicaments
- les obligations des exploitants en matière de pharmacovigilance, de déclaration des effets indésirables, de gestion des risques et d'information
- le circuit de notification des effets indésirables
- le suivi des médicaments par l'ANSM
 - les inspections réalisées chez les fabricants de substances actives et chez les fabricants de médicaments pour contrôler la qualité des produits, vérifier le respect des bonnes pratiques de fabrication ;
 - les inspections des activités de pharmacovigilance
 - le contrôle des produits finis
- le contrôle de la publicité

* A noter, les formes différentes d'un principe actif (sels, isomères, esters ..) sont considérées comme un même principe actif. De même, les formes orales à libération immédiate (comprimé, gélule) sont considérées comme une même forme pharmaceutique.

Ce qui peut être différent entre le médicament princeps et le médicament générique

- le prix
- le nom de marque
- la présentation
- le laboratoire pharmaceutique qui commercialise le médicament
- les excipients (substances sans activité pharmacologique) qui sont incorporés au médicament afin de faciliter sa mise en forme. Ils peuvent jouer un rôle dans l'absorption du médicament, sa stabilité et son acceptabilité (couleur, goût, consistance)
- les inspections par l'ANSM des essais de bioéquivalence sont spécifiques aux médicaments génériques