



Mise à
jour de juin
2013

LES MÉDICAMENTS GÉNÉRIQUES EN TOUTE TRANSPARENCE



D'après un document de l'Agence Nationale de Sécurité
du médicament et des produits de santé (ANSM)

► **D'après le document de l'ANSM :**

« Médicaments génériques : lever l'opacité - Questions / Réponses » (17/12/2012)

► **Pour plus d'informations :**

« Médicaments génériques : des médicaments à part entière - Rapport de l'ANSM » (14/12/2012)

► **Documents disponibles sur le site ANSM :**

[http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-ANSM-explique-pourquoi-les-medicaments-generiques-sont-des-medicaments-a-part-entiere-Point-d-information/\(language\)/fre-FR](http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-ANSM-explique-pourquoi-les-medicaments-generiques-sont-des-medicaments-a-part-entiere-Point-d-information/(language)/fre-FR)

Même qualité des génériques et des princeps



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.

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).**

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 %).



Ce qu'est un **médicament générique**

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 (la même molécule) 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.

Le médicament générique contient **le même principe actif que le médicament original et obligatoirement en même quantité**. Des rumeurs circulent souvent sur ce sujet. Il est faux 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.



La bioéquivalence des génériques avec les médicaments de référence

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.

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. Des courbes comportant en abscisse le temps (à partir de la prise du médicament) et en ordonnée la concentration plasmatique en principe actif, sont établies. À 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.

Cet intervalle 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.**

Ce qu'il faut savoir sur **les excipients**

À 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.



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.

Quelles précautions prendre en compte 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.



Les mesures de contrôle de la qualité appliquées aux génériques

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 États 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 États 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).

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.



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.