

# Les médicaments génériques : des médicaments à part entière

Décembre 2012



# Sommaire

<b>Résumé</b>	<b>4</b>
<b>Le marché du médicament générique en France</b>	<b>6</b>
Des obstacles progressivement levés	6
Le marché des génériques en France	7
Les génériques les plus utilisés	10
Les génériques et l'innovation	12
<b>Cadre réglementaire du médicament générique</b>	<b>13</b>
Le médicament générique, une notion très encadrée	13
Cycle de vie administratif des médicaments	15
Procédures d'AMM	17
Les conditions de prescription et de délivrance des médicaments génériques	19
Répertoire des groupes génériques	20
La substitution : le droit et les règles	21
<b>Exigences en matières de qualité, sécurité et efficacité / contenu du dossier d'AMM du médicament générique</b>	<b>23</b>
Dossier pharmaceutique	23
Dossier biopharmaceutique ou de bioéquivalence	24
Comparaison avec l'Europe et les Etats-Unis	28
<b>Obligations des fabricants / exploitants des médicaments génériques</b>	<b>29</b>
Obligations générales	29
Obligations en matière de mise en place d'un système de pharmacovigilance	30
Obligations en matière de déclaration	31
Obligations en matière de gestion du risque des médicaments	32

<b>Le suivi des médicaments génériques par l'ANSM</b>	<b>33</b>
L'activité d'inspection	33
Les différents programmes de contrôle	35
Pharmacovigilance	38
Actions et recommandations de l'Agence sur certaines catégories de médicaments génériques	39
Contrôle de la publicité des génériques	42
<b>Les réponses de l'agence aux principaux contresens sur les génériques</b>	<b>43</b>
Le générique n'est pas une vraie copie	43
La présence d'excipients à effets notoires	43
Les génériques ne sont pas testés chez les malades	44
Les génériques sont fabriqués à l'étranger	45
<b>Conclusion</b>	<b>45</b>
<b>ANNEXES</b>	<b>47</b>



## Résumé

### Médicaments génériques : des médicaments à part entière

Le marché du médicament générique en France a été très modeste jusqu'à la fin des années 90. Depuis la publication, en 1998, d'un Répertoire des groupes génériques par l'ANSM, l'octroi du droit de substitution aux pharmaciens et la levée des obstacles juridiques puis économiques, la part de marché des médicaments génériques augmente pour atteindre environ 24 % du marché en quantité et un peu plus de 10 % en valeur. Ce résultat est toutefois loin de celui atteint par d'autres pays.

Le médicament générique est une notion aujourd'hui 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 principes actifs, la même forme pharmaceutique que la spécialité de référence et démontrer la bioéquivalence avec cette dernière, c'est-à-dire la même biodisponibilité dans l'organisme et en conséquence la même efficacité.

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 identique. En d'autres termes, ces différences ne doivent pas modifier la quantité et la vitesse auxquelles le principe actif est libéré dans l'organisme.

Ces différences résident en particulier dans composition en excipients qui sont des substances sans activité pharmacologique. Ils servent notamment à mettre en forme le médicament et à amener 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.

Le répertoire des groupes génériques permet, pour chaque médicament de référence, de connaître les génériques associés. Fin 2012, il compte près de 7 800 spécialités génériques pour près de 1 100 spécialités de référence.

Le médicament générique obéit aux mêmes règles que le médicament princeps : mêmes procédures d'obtention de l'AMM (nationale ou européennes), mêmes principes et exigences permettant la démonstration de la qualité du médicament, sa reproductibilité d'un lot à l'autre et sa stabilité, mêmes règles de prescription et de délivrance.

Les obligations des fabricants et exploitants des médicaments génériques en matière de pharmacovigilance, de déclaration des effets indésirables, de gestion des risques et d'information sont identiques à celles des exploitants des médicaments de référence.

Dans les différentes activités qu'elle déploie, l'ANSM ne distingue souvent pas les médicaments génériques de l'ensemble des médicaments. Les inspections réalisées chez les fabricants, le contrôle des produits finis concernent tous les médicaments. Un programme spécifique des activités de pharmacovigilance des exploitants de médicament génériques permet à l'Agence de suivre tout particulièrement ces établissements. De même, un programme d'inspection des essais de bioéquivalence est spécifique aux médicaments génériques.

Les inspections et contrôles réalisés par l'Agence, le suivi des effets indésirables ne montrent pas d'écarts notables entre les médicaments génériques et les princeps.



## Introduction

La politique du médicament générique constitue un enjeu majeur de l'évolution du système de santé. Dans un contexte de nécessaire rationalisation des dépenses de santé pour promouvoir un accès égal aux meilleurs traitements et à l'innovation thérapeutique, le médicament générique apparaît comme une réponse.

Offrir un même bénéfice thérapeutique, les mêmes garanties de sécurité à qualité égale et à un coût moindre, la démarche citoyenne et responsable séduit mais peine toutefois à convaincre les différents acteurs, en particulier ceux qui les consomment.

Le marché des médicaments génériques n'a pas atteint en France le niveau observé aux Etats-Unis ou dans d'autres pays européens. Il représente aujourd'hui à peine un quart des ventes de médicaments remboursables.

Ce résultat, encore insuffisant, a été obtenu au prix d'un important arsenal législatif et réglementaire, d'une redéfinition du rôle des différents acteurs avec un transfert progressif des responsabilités/intéressements entre médecins prescripteurs, pharmaciens et patients.

Parallèlement des questionnements freinent le développement du marché des médicaments génériques, en particulier : mise en doute de l'équivalence entre le générique et son princeps, de la qualité, de l'efficacité et de la sécurité des médicaments génériques, mise en avant d'effets indésirables ou de l'attachement des patients aux apparences et aux habitudes du médicament original, autant de références souvent éloignées des arguments scientifiques.

Agence scientifique, chargée de garantir la sécurité des produits de santé et de favoriser un accès rapide et équitable à l'innovation, l'ANSM intervient en matière de médicament générique de la même façon que pour les autres spécialités pharmaceutiques. Son action s'inscrit essentiellement à trois niveaux :

- ◆ l'évaluation en vue de la délivrance de l'AMM, sur la base de données qui doivent démontrer la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament ;
- ◆ la surveillance tout au long de la vie du produit par :
  - le contrôle en laboratoire afin de vérifier la qualité du principe actif, les performances pharmaceutiques du produit fini et la conformité à ses spécifications jusqu'à sa péremption,
  - l'inspection des lieux de développement, de fabrication, de contrôle et de réalisation des essais cliniques (dont notamment les essais de bioéquivalence),
  - la pharmacovigilance et le contrôle de la mise en œuvre des obligations en la matière par les firmes ;
- ◆ l'information des patients et des professionnels, à travers notamment le répertoire des génériques actualisé régulièrement et accessible sur le site Internet de l'ANSM.

Ce rapport a pour objectif de faire le point sur la réglementation des médicaments génériques, de rappeler leurs critères d'autorisation et d'établir un état des lieux des actions de l'Agence relatives à l'évaluation des médicaments génériques et à leur suivi en termes d'inspection, de contrôle et de pharmacovigilance. Il apporte à tous les acteurs une information de référence, afin de répondre à leurs principales questions et réticences concernant les médicaments génériques.

## Le marché du médicament générique en France

Jouant désormais un rôle majeur dans la régulation des dépenses de médicaments prises en charge par les régimes d'assurance maladie, les médicaments génériques n'ont représenté pendant de nombreuses années qu'une part très modeste du marché pharmaceutique. En effet, plusieurs obstacles ont longtemps freiné leur développement.

### Des obstacles progressivement levés

Ces obstacles ont tout d'abord été juridiques. L'absence de cadre législatif définissant ce qu'est un médicament générique et précisant les conditions de la substitution d'une spécialité pharmaceutique ont conduit à une totale stagnation du marché des médicaments non protégés par un brevet. Au milieu des années 80, un laboratoire s'était pourtant spécialisé dans l'exploitation de médicaments dits « génériques ». Son échec a clairement montré que les conditions économiques pour créer un tel marché ne seraient pas réunies tant que la législation n'évoluerait pas. À cette époque, la Commission de la Concurrence avait certes précisé que les médicaments génériques correspondaient à « la fabrication d'un médicament par d'autres entreprises que l'inventeur dont le brevet est tombé dans le domaine public », mais cette définition<sup>(1)</sup>, conforme au droit de la propriété industrielle, n'avait que la force d'un avis. Elle exigeait d'être transposée et précisée dans le droit français, afin que le générique ne soit pas une simple copie, mais un médicament dont la bioéquivalence avec la spécialité originale est démontrée. Ce sont donc l'introduction en 1996 dans le Code de la Santé Publique d'une définition légale du générique puis, en 1998, la publication d'un Répertoire dont l'élaboration et l'actualisation étaient confiées à l'Agence du médicament (désormais ANSM), qui ont permis au marché des génériques de prendre son essor.

Ce cadre juridique n'a, bien entendu, pas suffi pour assurer le développement de ce marché. Des obstacles économiques ont également dû être levés. Constituant une exception au principe général de liberté des prix fixé par l'ordonnance du 1<sup>er</sup> décembre 1988, les spécialités pharmaceutiques remboursables ne peuvent être vendues au dessus d'un prix-plafond fixé par les pouvoirs publics. Les marges de distribution se rapportant à ces médicaments sont également réglementées. Le marché des génériques s'est donc mis en place dans ce cadre, mais à l'aide de mécanismes incitatifs favorisant leur délivrance. En effet, comme la prescription de génériques répond avant tout à une préoccupation financière (maîtriser les dépenses liées au remboursement de médicaments), le prix des génériques doit être significativement inférieur à celui de la spécialité originale (encore appelée spécialité de référence ou princeps). Cette décote entre le prix initial de la spécialité de référence et celui de ses génériques, qui était de 30% lors de la mise en place du Répertoire, est désormais de 60%<sup>(2)</sup>. Avec un tel écart, sans mécanisme d'ajustement, le pharmacien ne serait pas incité à délivrer de génériques puisque, pour le même acte, il serait moins rémunéré. Même si les marges de distribution sont dégressives, la marge en valeur absolue perçue par le pharmacien est, en effet, toujours supérieure pour un médicament onéreux que pour un médicament qui l'est moins. Aussi, par dérogation à ce système, la marge des génériques est-elle, pour le pharmacien, égale à celle de la spécialité de référence. À cette « neutralité » des marges s'ajoutent surtout des possibilités de remise par le fabricant beaucoup plus importantes pour les génériques que pour les autres médicaments remboursables.

(1) Qui peut s'appliquer à n'importe quel autre bien de consommation. Même si le public associe de plus en plus souvent le mot « générique » au médicament, de nombreux biens de consommation sont en fait des génériques. Le consommateur ne s'en rend pas toujours compte car ces génériques peuvent être vendus sous des noms de fantaisie qui occultent leur caractère de générique.

(2) Cet écart n'est en fait que de 40% car le prix de la spécialité de référence est baissé de 20% dès que des génériques sont commercialisés.

La levée de ces obstacles juridiques et économiques n'a toutefois constitué qu'un pré-requis. Bien que le marché du médicament présente de nombreuses particularités, il se définit néanmoins, comme tout marché, par la rencontre d'une offre et d'une demande. Or l'expression de la demande de médicaments est complexe puisqu'elle n'est pas formulée par le patient mais par son médecin<sup>(3)</sup>. Toutefois, le traitement prescrit par le médecin doit recueillir l'adhésion du patient ; sinon, il ne sera pas respecté ou sera interrompu. Le remplacement d'un médicament bien connu du patient par un générique<sup>(4)</sup> implique donc, surtout s'il s'agit d'un traitement au long cours, des explications de la part du prescripteur, voire un véritable travail pédagogique. En conséquence, si le patient n'est pas convaincu que les génériques possèdent la même efficacité et offrent les mêmes garanties que les médicaments originaux auxquels il est accoutumé, la substitution proposée par le pharmacien sera peut-être contestée voire refusée.

Pour lever ces obstacles que l'on pourrait qualifier de socioculturels et de psychologiques, le concours de nombreux acteurs publics et privés a été nécessaire. Les autorités de santé (l'ANSM), en tout premier lieu, parce qu'elles sont garantes de la sécurité de tous les médicaments autorisés en France. Les organismes d'assurance maladie, ensuite, parce qu'ils doivent convaincre les patients que l'utilisation d'un médicament moins cher ne veut pas dire se soigner « au rabais » et que la logique financière qui sous-tend le développement des génériques ne se fait pas au détriment de leur santé. En effet, les craintes que suscitent les génériques sont parfois liées à leur niveau de prix, à cette « décote » dont il a été question et qui est associée – à tort – à une moindre qualité. Ces réticences peuvent d'autant plus se manifester que le patient bénéficie généralement des prestations d'une complémentaire. Il ne trouve donc pas d'intérêt financier à ce qu'un générique soit délivré à la place de la spécialité de référence, généralement plus onéreuse<sup>(5)</sup>.

Les professionnels de santé, enfin, parce qu'ils prescrivent et délivrent les médicaments. Leur rôle est d'autant plus essentiel que ce sont eux, et eux seuls, qui ont un contact personnel et des relations suivies avec les patients. Ils sont donc en mesure d'avancer les arguments les plus adaptés à chaque situation. Et c'est au médecin traitant qu'il revient d'évaluer si, dans un cas particulier, la substitution doit être écartée.

## Le marché des génériques en France

Comme le montre le tableau I, établi à partir des données de ventes annuelles que reçoit l'ANSM, le marché des génériques s'est considérablement développé depuis la mise en place du Répertoire.

**Tableau I : évolution de la part du marché des spécialités remboursables détenue par les génériques**

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
En quantités	3,4 %	4,4 %	6,0 %	8,0 %	10,6 %	12,5 %	14,9 %	17,5 %	19,5 %	21,7 %	23,6 %	24,3 %	23 %
En valeur	1,8 %	2,2 %	2,9 %	3,9 %	5,1 %	6,4 %	7,4 %	8,3 %	9,3 %	9,4 %	10,5 %	11,4 %	10,9 %

(3) Il sera fait ici abstraction des achats spontanés sans prescription médicale pour traiter des pathologies mineures.

(4) Remplacement parfois implicite : l'absence de la mention « NS » (non substituable) sur l'ordonnance, permet au pharmacien de substituer une spécialité de référence par un générique.

(5) Mais pas toujours. En effet, pour les groupes génériques qui sont soumis à un « Tarif forfaitaire de responsabilité » (TFR), des laboratoires exploitant des spécialités de référence ont aligné leurs prix sur ceux des génériques et sur le TFR. Rappelons que le TFR déconnecte le remboursement du prix facial du médicament et fixe, pour chaque groupe générique concerné, une base forfaitaire de remboursement.



Le développement progressif de ce marché procède de deux facteurs qu'il convient de dissocier :

- ◆ le premier résulte de l'« effet de champ » lié à l'élargissement du Répertoire. Plus le marché couvert par le Répertoire s'accroît, plus le potentiel de développement de ce marché est important. Sur le plan économique, il s'agit simplement d'une diversification de l'offre, dont l'ampleur dépendra du nombre de brevets arrivant à échéance et de leur importance en termes de chiffres d'affaires. Or de nombreux brevets portant sur des substances actives fortement consommées ont expiré tout au long des années 2000. Ainsi des hypolipémiants, des antiulcéreux, des antibiotiques, des antihypertenseurs, des antidépresseurs, des antithrombotiques ou des antiasthmatiques ont été progressivement intégrés au Répertoire de l'Agence, développant ainsi le marché potentiel des génériques. Dans quelques cas, ce sont même les médicaments réalisant les chiffres d'affaires les plus importants en France dont le brevet est arrivé à échéance qui ont été génériqués (oméprazole, clopidogrel). Au cours des toutes prochaines années, les substances actives les plus vendues dont le brevet arrivera à échéance sont des antiasthmatiques, des antidiabétiques ou des antidépresseurs ;
- ◆ le second facteur est dû à l'augmentation du taux de pénétration des génériques au sein de chaque groupe. Ce taux de pénétration est la résultante de nombreux éléments parmi lesquels, comme cela a été noté, l'adhésion des patients à l'usage des génériques est très importante. D'autres éléments ont également contribué à ce que, au sein de chaque groupe, la part des génériques augmente régulièrement. Les dispositions financières adoptées par l'assurance maladie ont, à cet égard, contribué à ce que les patients acceptent de plus en plus la délivrance de génériques. En particulier, la généralisation en juillet 2012 et le renforcement de la disposition « tiers-payant contre générique », qui subordonne la dispense d'avance des frais et la transmission électronique des feuilles de soin à la délivrance des génériques, ont contribué à ce que le taux de pénétration des génériques progresse au cours de ces derniers mois de l'année 2012.

Par ailleurs, les figures 1 et 2 (ci-contre) font clairement ressortir que la part des génériques est beaucoup plus élevée en quantité qu'en valeur. Cet écart s'explique aisément. Tout d'abord, les génériques sont des médicaments dont les prix relatifs sont toujours inférieurs à ceux des autres médicaments de la même classe pharmaco-thérapeutique. Pour une même quantité vendue, le chiffre d'affaires que génère un générique sera donc plus faible que celui d'un autre médicament. De surcroît, les remises consenties aux officines peuvent atteindre 17% pour les génériques. Ces remises conduisent mécaniquement à diminuer la part en valeur des génériques par rapport aux autres spécialités remboursables dont les remises sont plafonnées à 2,5%<sup>(6)</sup>. La part de marché en valeur détenue par les génériques ne reflète donc pas fidèlement leur poids dans l'économie du médicament. De surcroît, des génériques sont également présents sur le marché non remboursable<sup>(7)</sup> et sur le marché hospitalier. Sur ce dernier marché, les génériques et apparentés<sup>(8)</sup> jouent également un rôle beaucoup plus important que leur part de marché en valeur (env. 8% en 2011) ne le laisse supposer. En effet, l'introduction de génériques ou de spécialités essentiellement similaires exerce une forte pression sur les prix, ce qui conduit le laboratoire exploitant la spécialité originale à baisser son prix de vente. C'est la condition indispensable pour qu'il conserve une partie de son marché initial. Les génériques exercent donc un effet modérateur incontestable sur les prix à l'hôpital.

*(6) En effet, les déclarations de ventes reçues par l'ANSM intègrent toutes les remises légales consenties par le fabricant.*

*(7) Divers génériques inscrits au Répertoire ont été radiés de la liste des spécialités remboursables au cours de ces dix dernières années.*

*(8) Mis en place pour favoriser le marché des génériques en ville, le Répertoire n'a pas pour objectif de modifier les habitudes de prescription à l'hôpital. Bien qu'il se soit progressivement étendu à des spécialités largement utilisées dans les hôpitaux, le Répertoire ne couvre qu'une faible partie des spécialités qui sont achetées par les établissements hospitaliers sans être protégées par un brevet.*



Figure 1 : évolution du marché des médicaments génériques remboursables en valeur (en millions d'euros)

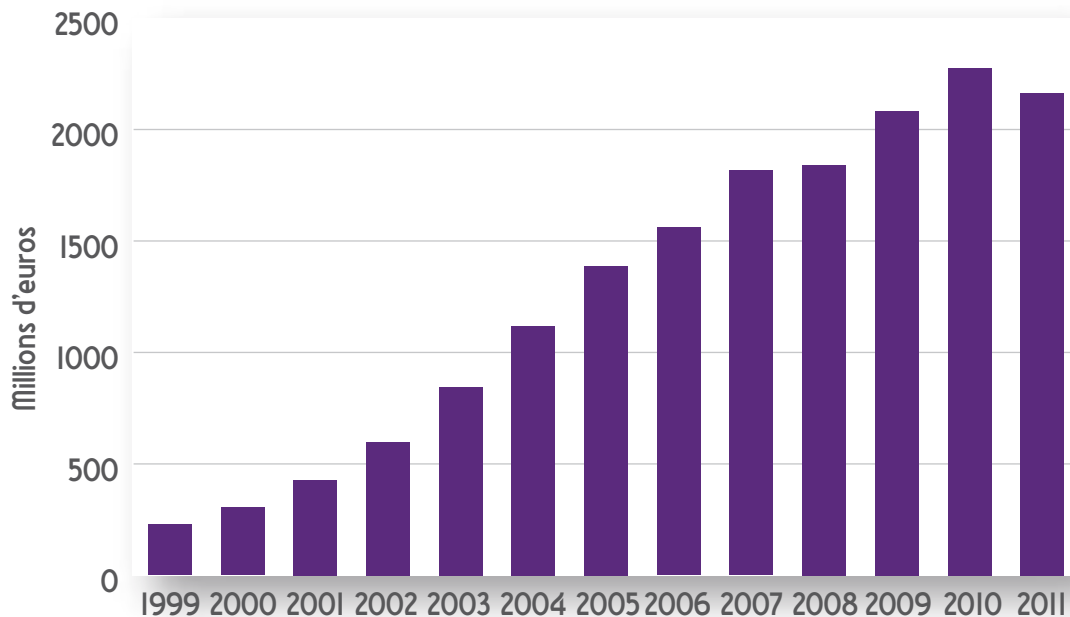
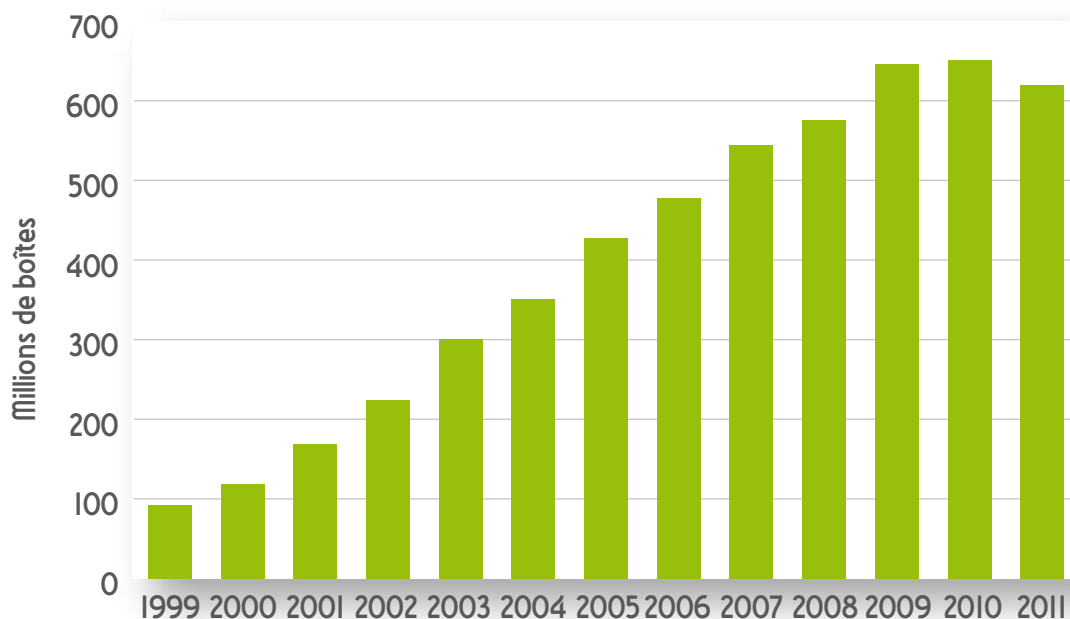


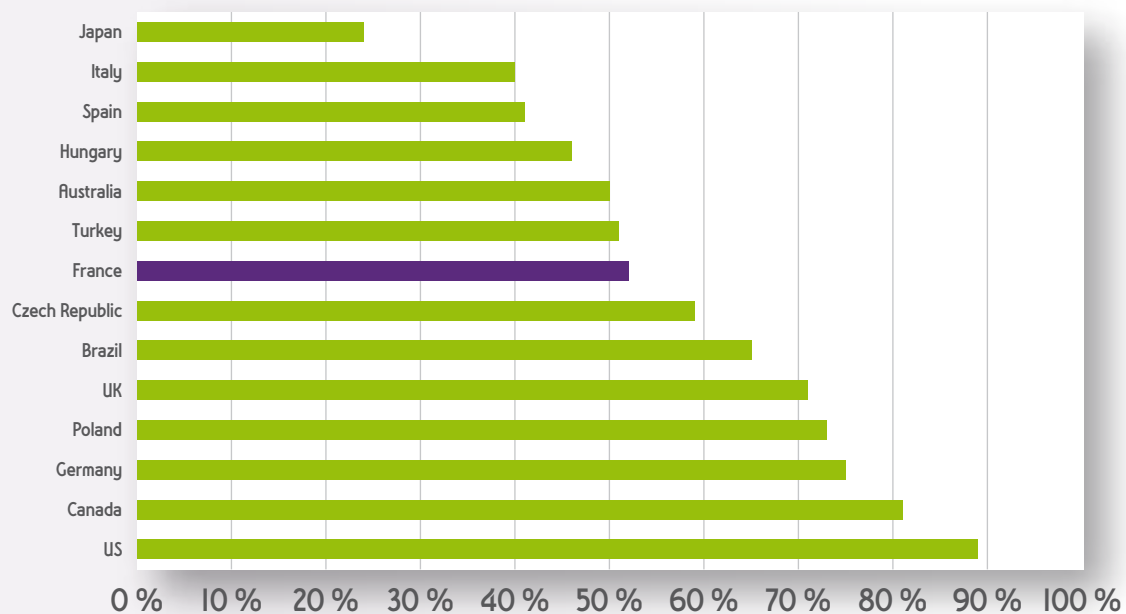
Figure 2 : évolution du marché des médicaments génériques remboursables en quantité (en millions de boîtes)



Si l'on compare ces données de marché à celles des autres pays européens et des Etats-Unis, la France figure parmi les pays qui utilisent relativement peu les génériques. En effet, la part des génériques (en quantités) dans le marché pharmaceutique atteint ou dépasse 60% dans des pays comme l'Allemagne, le Royaume-Uni et les Pays-Bas. Aux Etats-Unis, la part des génériques est également très élevée. Toutefois, la définition de générique habituellement utilisée dans ces comparaisons internationales est plus large que celle retenue en France. Elle intègre, en effet, des substances actives non protégées qui ne figurent pas dans le Répertoire de l'ANSM (le paracétamol ou acide acétylsalicylique, par exemple). Il en résulte que la part des génériques en France est beaucoup plus élevée si l'on prend en compte l'ensemble des substances actives non protégées : 46% en quantités.

Une étude américaine publiée en début d'année indique que les génériques représentaient 80% des prescriptions de médicaments aux Etats-Unis en 2011. Par ailleurs, une étude internationale a montré que la part des médicaments génériques au sein du marché des médicaments non protégés variait en 2009 considérablement d'un pays à l'autre. La part la plus faible était au Japon (24%) et les plus importantes au Canada (81%) aux Etats-Unis (89%). En Europe, cette part s'élevait à 40% en Italie, à 52% en France, à 71% au Royaume-Uni et à 75% en Allemagne. Même si ces données doivent être interprétées avec prudence, car il faut prendre en compte les spécificités des marchés nationaux et des systèmes d'assurance maladie, notamment pour les comparaisons avec les Etats-Unis, il apparaît néanmoins que la marge de progression des génériques est encore importante en France.

**Figure 3 : pourcentage en volume du marché des médicaments génériques dans le marché des médicaments non protégés**



Source: IMS Health, MIDAS,  
Market Segmentation,  
MAT Jun 2009, Rx only

## Les génériques les plus utilisés

**Tableau 2 : les substances actives génériques les plus vendues en quantité (nombre de boîtes) en France**

Rang	Groupes génériques	Classe	Millions de boîtes 2011
1	Amoxicilline	Antibactérien à usage systémique	26,0
2	Zolpidem	Hypnotique	19,5
3	Metformine	Médicament du diabète	17,8
4	Ibuprofène	Anti-inflammatoire	17,1
5	Omeprazole	Médicament pour les troubles de l'acidité	16,9
6	Alprazolam	Anxiolytique	16,8
7	Amoxicilline / acide clavulanique	Antibactérien à usage systémique	13,7
8	Furosemide	Diurétique de l'anse	13,4
9	Zopiclone	Hypnotique	13,3
10	Paroxétine	Antidépresseur	11,2

**Tableau 3 : les substances actives génériques les plus vendues en valeur (millions d'euros) en France**

Rang	Groupes génériques	Classe	Millions de boîtes 2011
1	Clopidogrel	Antiagrégant plaquettaire	102,1
2	Omeprazole	Médicament pour les troubles de l'acidité	101,6
3	Simvastatine	Hypolipémiant	67,1
4	Pravastatine	Hypolipémiant	61,6
5	Ramipril	Antihypertenseur	52,5
6	Amoxicilline / acide clavulanique	Antibactérien à usage systémique	47,3
7	Metformine	Antidiabétique	45,4
8	Pantoprazole	Traitement r.G.O.	43,1
9	Bisoprolol	Traitement de l'insuffisance cardiaque	37,7
10	Ésoméprazole	Médicament pour les troubles de l'acidité	37,1

En 2011, parmi les génériques très largement utilisés (plus de 90% de la consommation totale d'une substance active), figuraient notamment : l'amoxicilline, seule ou en association avec un inhibiteur d'enzyme (antibiotique), l'oméprazole (anti-ulcéreux), l'alprazolam (anxiolytique), la simvastatine (hypolipémiant), l'allopurinol (antigoutteux), l'éconazole (antifongique), la carbocistéine (mucolytique), le thiocolchicoside (myorelaxant). Ces quelques exemples montrent que les génériques sont désormais présents dans des classes thérapeutiques très diverses et sont prescrits pour le traitement de nombreuses pathologies. Si l'on fait abstraction du taux de pénétration des génériques pour ne prendre en compte que les ventes en valeur absolue, c'est-à-dire le nombre de boîtes vendues, il convient de mentionner également le zolpidem et le zopiclone (hypnotiques),

la metformine (antidiabétique), le furosémide (diurétique) ainsi que l'ibuprofène (anti-inflammatoire et analgésique). Enfin, si l'on s'intéresse aux chiffres d'affaires, ce sont le clopidogrel (antithrombotique), l'oméprazole (anti-ulcéreux), la simvastatine et la pravastatine (hypolipémiants), qui ont réalisé en 2011 les ventes les plus importantes (atteignant ou dépassant pour les deux premiers, un montant de 100 millions d'euros en prix fabricant).

Globalement, à fin octobre 2012, selon les dernières données publiées par le GERS, le taux de pénétration des génériques s'est établi (en cumul mobile 12 mois) à 69,6% et à 78,0% pour le seul mois d'octobre. Pour l'année complète, le marché des génériques remboursables devrait, en valeur, approcher 3 milliards d'euros (en prix fabricant hors taxes) et, en quantités, 670 millions de boîtes.

## Les génériques et l'innovation

L'un des principaux arguments économiques utilisés contre les génériques se rapporte à l'innovation. En raison de leur impact sur le chiffre d'affaires réalisé par les médicaments habituellement désignés sous le nom de blockbusters<sup>(9)</sup>, et donc sur les bénéfices des entreprises, les génériques fragiliseraient la situation financière de l'industrie pharmaceutique et menaceraient les programmes de recherche et de développement. S'il est incontestable que la commercialisation de génériques peut conduire à une baisse très importante du chiffre d'affaires de la spécialité de référence, d'autres éléments doivent être pris en compte pour évaluer l'impact réel des génériques. Tout d'abord, dans les pays où les prix des médicaments sont administrés, les économies engendrées par la prescription de génériques ne contribuent pas seulement à l'équilibre des comptes des régimes d'assurance maladie. Elles permettent également de mieux rémunérer les efforts de recherche en octroyant aux médicaments véritablement innovants un prix de vente supérieur à celui qui aurait pu être accordé en l'absence d'économies engendrées par les génériques. En 2011, 65 médicaments avaient un prix de vente au public supérieur à 500 euros et l'un deux avait un prix supérieur à 10 000 euros. Ainsi, depuis 2002, plus de sept milliards d'euros ont ainsi été économisés en France grâce à la substitution de génériques<sup>(10)</sup>. En second lieu, le développement du marché des génériques doit être analysé comme une incitation à innover davantage, puisque les situations acquises grâce aux brevets sont remises en cause beaucoup plus rapidement qu'autrefois. Dans tous les secteurs d'activité, les « rentes de situation » constituent un frein au progrès économique : garantissant à ses bénéficiaires un revenu pérenne, elles n'incitent pas les entreprises à innover mais, au contraire, à se protéger de la concurrence. De surcroît, l'innovation thérapeutique, au-delà même de son importance économique comme facteur de croissance, demeure indispensable. De nombreuses maladies ne bénéficient pas encore de traitements efficaces ou bien les traitements disponibles sont très lourds et mal tolérés par les patients. Sans parler de certaines classes comme les antibiotiques, où les prescripteurs sont parfois confrontés à des situations d'impasse thérapeutique, faute notamment de pouvoir disposer de substances actives nouvelles. Dans ce contexte, le développement des génériques doit être perçu comme une politique visant à optimiser des ressources rares en dépensant le plus efficacement possible chaque euro que la collectivité consacre à la santé.

**En 10 ans, plus de 7 milliards d'euros ont été économisés en France grâce à la substitution de médicaments génériques.**

(9) C'est-à-dire des médicaments qui génèrent des chiffres d'affaires supérieurs à 1 milliard de dollars.

(10) Les comptes de la sécurité sociale, rapport de juillet 2012.

## Cadre réglementaire du médicament générique

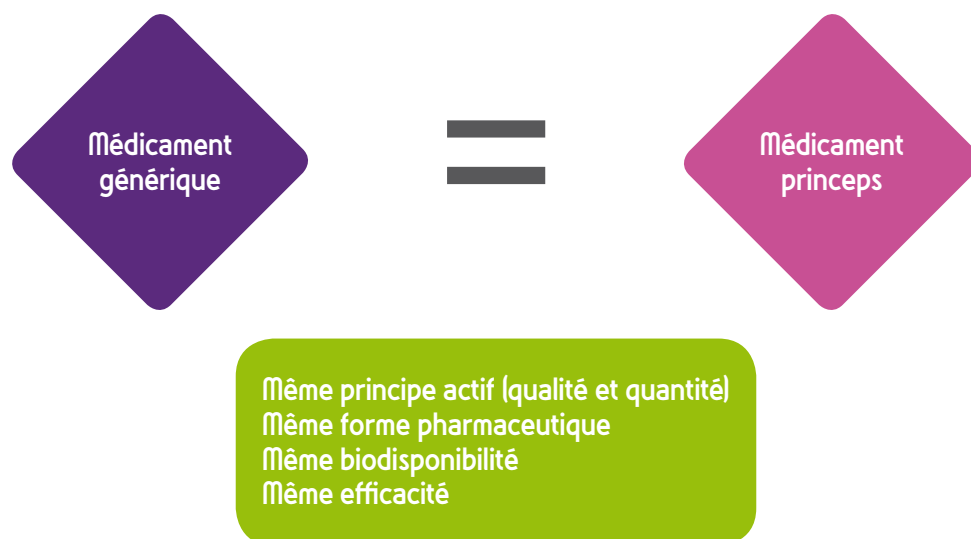
### Le médicament générique, une notion très encadrée

#### *La définition du médicament générique.*

Le médicament générique est défini par le code de la santé publique (CSP) à l'article L. 5121-I 5° a) qui précise notamment <sup>(1)</sup> qu'une « spécialité générique d'une spécialité de référence, a la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence <sup>(2)</sup> avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées ».

Le médicament générique contient donc le même principe actif que le médicament original et obligatoirement en même quantité.

**Figure 4 : le médicament générique, un médicament à part entière**



En revanche, les autres composants du médicament dépourvus d'activité (les excipients <sup>(13)</sup>), peuvent être différents dès lors que la biodisponibilité du médicament n'est pas remise en cause.

(1) L'article L5121-I 5° a) est présenté en annexe dans sa version complète (lire p. 47). Cette définition du médicament générique est issue de la transposition en droit national de l'article 10.2 de la directive 2001/83/CE du 6 novembre 2001, instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, modifiée par la directive 2004/27/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004.

(12) L'article R.5121-I 2° du code de la santé publique définit la bioéquivalence comme « l'équivalence des biodisponibilités » elle-même définie au 1° de ce même article comme la vitesse et l'intensité de l'absorption dans l'organisme de la substance active, à partir d'une forme pharmaceutique, destinée à être disponible au niveau des sites d'action.

(13) Les excipients sont des substances sans activité pharmacologique qui sont incorporées 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).

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

Certains excipients appelés « excipients à effets notoires <sup>(14)</sup> », présents indistinctement dans les médicaments génériques ou les médicaments de référence, entraînent parfois des effets chez certaines personnes sensibles. Mais ces manifestations sont rares et se produisent dans les mêmes proportions entre les génériques et les princeps.

L'article L.5121-I 5° a) du CSP précise également que « les différentes formes pharmaceutiques orales à libération immédiate sont considérées comme une même forme pharmaceutique.»

Ainsi, selon la législation, toutes les formes orales à libération immédiate doivent être considérées comme une seule et même forme pharmaceutique.

Ceci implique donc qu'un comprimé, à condition qu'il libère le principe actif immédiatement et non de façon prolongée sur plusieurs heures, comme les comprimés gastro-résistants ou à libération prolongée, peut donc être générique d'une gélule, et inversement.

En 2004, la définition du médicament générique a été élargie de la manière suivante : « *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* ».

Ainsi, un médicament générique peut contenir une forme différente (sels, isomères, esters...) du principe actif du médicament de référence, à condition que les deux formes présentent des profils de sécurité et d'efficacité similaires.

**En résumé, un médicament générique est une copie d'un médicament original, mais pas nécessairement une copie strictement identique. Il peut présenter des différences qui ne sont tolérées qu'à condition qu'elles n'affectent pas la bioéquivalence du médicament générique par rapport à l'original, seule garantie d'une activité thérapeutique identique. En d'autres termes, ces différences ne doivent pas modifier la quantité et la vitesse auxquelles le principe actif est libéré dans l'organisme.**

**La présence des excipients à effet notoire n'est pas spécifique aux génériques. Ils sont présents aussi bien dans les princeps que dans les génériques.**

### **Cas particuliers des spécialités biologiques similaires et des « auto génériques ».**

- ◆ Les spécialités biologiques similaires, si elles se rapprochent dans l'esprit des spécialités génériques, ne doivent toutefois pas être confondues avec elles. Elles ne font d'ailleurs pas l'objet de ce rapport.

Les médicaments biologiques similaires constituent des copies de médicaments biologiques dits de référence. Le code de la santé publique prévoit en effet que ces médicaments biologiques similaires ont la même composition qualitative et quantitative en substance active et ont la même forme pharmaceutique qu'un médicament biologique de référence <sup>(15)</sup>.

Toutefois, ils ne peuvent être considérés comme des génériques, en raison de différences liées notamment à la variabilité de la matière première ou aux procédés de fabrication.

(14) On entend par excipient à effet notoire, tout excipient dont la présence peut nécessiter des précautions d'emploi pour certaines catégories particulières de patients. Ils sont listés à la fin du répertoire des groupes génériques de l'Ansm.

(15) L'article L.5121-I 15° est présenté en annexe p. 47.

- ◆ Les « autogénériques » sont pour leur part des copies strictement identiques aux spécialités originales, obtenues avec l'accord des titulaires d'AMM de ces spécialités originales. Ce mécanisme est traditionnellement utilisé par un laboratoire titulaire d'une spécialité de référence en vue d'obtenir un « autogénérique », copie conforme de sa spécialité de référence en vue de l'exploiter lui-même ou de confier son exploitation à un autre laboratoire. Le CSP ne donne pas de définition à l'appellation « autogénériques » mais définit les conditions dans lesquelles un médicament princeps peut être copié avec l'accord de son titulaire<sup>(16)</sup>.

## Cycle de vie administratif des médicaments

### La protection des médicaments princeps

Lorsqu'un laboratoire pharmaceutique développe et commercialise un médicament princeps, celui-ci est alors protégé pendant plusieurs années.

Il convient de bien distinguer deux notions souvent confondues :

- ◆ la propriété intellectuelle qui est assurée par le dépôt de brevets, permettant ainsi au laboratoire de tirer les bénéfices des investissements inhérents au développement de médicaments ;
- ◆ la protection administrative des données, c'est-à-dire la protection des études versées à l'appui du dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

### *Propriété intellectuelle : la protection par le brevet*

La propriété industrielle est une branche de la propriété intellectuelle qui comprend notamment les inventions protégées par les brevets, les marques, les dessins et modèles industriels.

Dès qu'un laboratoire identifie un principe actif prometteur, il dépose un brevet afin de protéger l'exploitation commerciale de sa découverte durant 20 ans.

Dans les faits, la période de protection commerciale du médicament est souvent beaucoup plus courte, dans la mesure où les 20 ans du brevet couvrent également la période des études réalisées chez l'animal et chez l'homme ainsi que la durée nécessaire pour obtenir l'AMM, soit environ une dizaine d'années.

Afin de compenser cette période durant laquelle le brevet ne peut être exploité, un « certificat complémentaire de protection (CCP) » permet d'assurer une protection complémentaire de 5 ans, sans que la durée totale ne puisse toutefois excéder 15 ans à compter de la première AMM délivrée dans l'Union européenne.

En pratique, la commercialisation d'un médicament princeps est donc protégée environ une dizaine à une quinzaine d'années. Ensuite, ce médicament tombe dans le domaine public ouvrant ainsi la voie à la mise sur le marché de ses génériques autorisés.

**Un médicament générique ne peut être commercialisé qu'à l'échéance du ou des brevets qui protègent le médicament princeps.**

*(16) L'article R.5121-28 4°, qui définit les conditions dans lesquelles un médicament princeps peut-être copié, est présenté en annexe p. 47.*



## Protection administrative des données

Afin de pouvoir être commercialisé, tout médicament doit conformément à l'article L.5121-8 du CSP, obtenir au préalable une AMM délivrée par l'ANSM sur la base d'un dossier qui démontre la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit. Les résultats des études menées sur le médicament princeps, versés dans son dossier d'AMM, sont des données qui bénéficient d'une protection administrative de 8 ans, période pendant laquelle il n'est pas possible de faire référence à ces données pour obtenir une AMM générique.

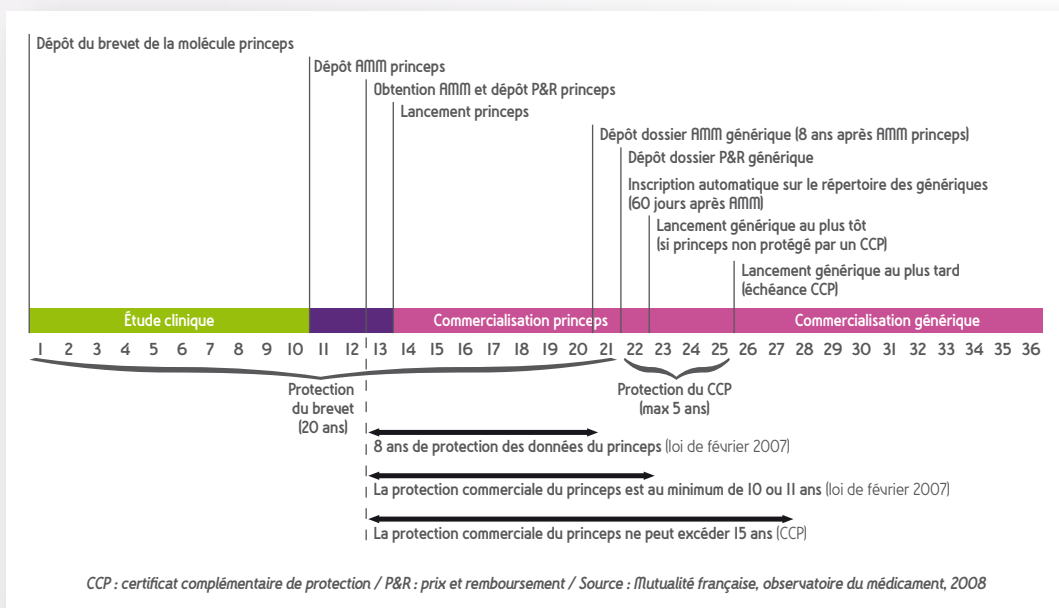
Le médicament constitue une exception au principe selon lequel une invention brevetée ne peut être légalement exploitée sans l'autorisation du titulaire du brevet. L'article L.613-5 d) du Code de la propriété intellectuelle prévoit en effet, que « *Les droits conférés par le brevet ne s'étendent pas : aux études et essais requis en vue de l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché pour un médicament, ainsi qu'aux actes nécessaires à leur réalisation et à l'obtention de l'autorisation.* »

De ce fait, les données du princeps ne sont pas protégées durant la totalité du brevet, mais seulement 8 ans à partir de l'obtention de la première AMM délivrée pour ce médicament dans l'Union européenne.

**Une demande d'AMM pour un médicament générique peut donc être déposée à l'ANSM au terme d'un délai de 8 ans à partir de l'octroi de la première AMM européenne du médicament de référence.**

En 2005, a été introduite la notion d'AMM globale. Cette notion signifie que les AMM successivement accordées dans l'Union européenne pour de nouvelles indications thérapeutiques, voies d'administration ou dosages que ceux figurant dans l'AMM du produit initial (autrement appelées « extensions de gamme »), font partie d'une seule et même AMM et ne bénéficient dès lors pas de délai de protection supplémentaire. Ainsi, un nouveau médicament développé sous la forme d'un comprimé par exemple, mais qui existe déjà sous la forme d'une gélule ne bénéficiera pas d'une nouvelle protection de 8 ans.

**Figure 5 : cycle de vie administratif du médicament princeps et du médicament générique**



## Procédures d'Autorisation de Mise sur le Marché

Différentes procédures d'AMM cohabitent, selon le type de médicament concerné et en fonction du territoire sur lequel le médicament va être commercialisé.

**La procédure nationale** s'applique uniquement aux demandes d'AMM pour des médicaments dont la commercialisation sera limitée au territoire national. La demande d'AMM est déposée dans l'Etat membre européen dans lequel le produit sera commercialisé et l'autorité compétente, en France l'ANSM, évalue la demande.

**Les procédures européennes** s'appliquent lorsque le médicament est destiné à être commercialisé dans plusieurs pays européens.

Trois procédures différentes co-existent :

### ◆ La procédure centralisée

Elle est obligatoire pour les médicaments issus de certains procédés de biotechnologie, les médicaments de thérapie innovante, les médicaments contenant une nouvelle substance active visant à traiter le SIDA, les pathologies cancéreuses, une maladie neurodégénérative ou le diabète, et les médicaments orphelins.

Cette procédure est optionnelle pour les médicaments contenant une nouvelle substance active, les médicaments présentant une innovation significative thérapeutique, scientifique ou technique, et lorsque la délivrance d'une AMM centralisée présente un intérêt au niveau communautaire pour les patients. Cette procédure peut également s'appliquer pour les médicaments génériques dont les médicaments princeps ont été autorisés par la procédure centralisée.

Après une évaluation effectuée par le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence européenne du Médicament (EMA), le demandeur se voit octroyer, par la Commission européenne, une AMM valable dans tous les Etats membres sous un nom de marque, un Résumé des caractéristiques du produit (RCP), une notice et un étiquetage uniques.

### ◆ La procédure de reconnaissance mutuelle

Elle est utilisée lorsque le médicament est déjà autorisé dans un Etat membre de l'Union européenne et que le titulaire de l'AMM de ce médicament souhaite qu'il soit autorisé dans un ou plusieurs autre(s) Etat(s) de l'Union européenne. Dans ce cas, l'évaluation de la demande d'AMM est réalisée par l'Etat membre dans lequel le médicament a initialement été autorisé, en lien avec les Etats dans lesquels une demande d'AMM est déposée.

### ◆ La procédure décentralisée

Elle est utilisée lorsqu'un médicament n'est pas encore autorisé dans l'Union européenne et qu'il est destiné à être commercialisé dans plusieurs pays européens. Le dossier de demande d'AMM est évalué par un Etat membre de référence choisi par le demandeur d'AMM. L'évaluation est effectuée en lien avec les autres Etats dans lesquels une demande d'AMM est déposée.

Dans le cas des procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisée, les AMM sont octroyées par l'autorité compétente des Etats membres concernés par ces procédures, en France, l'ANSM.

**Tableau 5 : évolution du nombre des dossiers d'AMM selon les procédures**

*Le bilan des AMM européennes ne distingue pas entre génériques et non génériques. Toutefois, les médicaments génériques représentent environ 75% des procédures en reconnaissance mutuelle et décentralisées.*

**AMM nationales génériques**

RANG	2008	2009	2010	2011
Demandes d'AMM	625	614	673	613
AMM notifiées	759	661	647	448
Abandons de demande	21	35	37	11
Refus	56	57	29	39

**AMM centralisées**

RANG	2008	2009	2010	2011
Nombre total de dossiers	102	95	89	99
dont France rapporteur	24	20	19	14
dont France destinataire	78	75	70	85

**AMM en reconnaissance mutuelle et décentralisée (procédures gérées en France)**

RANG	2008	2009	2010	2011
Nombre total de dossiers	397	425	528	380
dont France rapporteur	58	60	37	34
dont France destinataire	339	365	491	346

## Les conditions de prescription et de délivrance des médicaments génériques

En France, aucun médicament ne peut être vendu au public en dehors des pharmacies de ville ou de l'hôpital. Les médicaments sont classés en différentes catégories suivant leurs conditions de prescription et de délivrance (CPD).

### *Les médicaments vendus sans ordonnance*

Certains médicaments peuvent être vendus sans ordonnance, ils sont dits « à prescription médicale facultative (PMF) » ou « non listés », par opposition aux médicaments inscrits sur les listes I et II (voir ci-après).

Ces médicaments sont souvent vendus dans le cadre de l'automédication, ou bien sur conseil du pharmacien. Ils peuvent également être prescrits et, dans ce cas, s'il s'agit de médicaments remboursables, ils sont pris en charge par l'assurance maladie.

Pour autant, ces médicaments en vente libre ne sont pas anodins, ils sont soumis aux mêmes règles de surveillance que les autres médicaments.

Parmi ces médicaments, certains sont en accès direct sur autorisation de l'ANSM, ils peuvent alors être présents dans les officines dans l'espace accessible directement à la clientèle.

### *Les médicaments obligatoirement vendus sur ordonnance*

Les médicaments dont l'utilisation nécessite une surveillance particulière du patient, ou qui présentent des risques d'effets indésirables potentiellement sérieux du fait de leur utilisation conforme à la prescription ou du fait d'un mésusage ne peuvent être obtenus que sur ordonnance. Ils sont dits « à prescription médicale obligatoire (PMO) ».

**Les médicaments sur liste I** (cadre rouge sur la boîte) présentent un risque plus élevé, et ne peuvent être délivrés qu'une seule fois par le pharmacien avec la même ordonnance, sauf si le médecin a apposé la mention expresse de la possibilité d'un renouvellement.

**Les médicaments sur liste II** (cadre vert sur la boîte) présentent un risque moins élevé, et peuvent être délivrés à partir de la même ordonnance pendant six mois, même si le prescripteur n'a pas mentionné le renouvellement sur l'ordonnance.

### *Les stupéfiants*

Certains médicaments sont inscrits sur la liste des médicaments stupéfiants. Leur délivrance est sécurisée (ordonnance infalsifiable), car soumise à des règles très strictes, et la quantité délivrée par le pharmacien est limitée à 7, 14 ou 28 jours de traitement, suivant la nature du médicament.

### *Les médicaments à prescription restreinte*

Dans cette catégorie, sont classés :

- ◆ les médicaments réservés à l'usage hospitalier ;
- ◆ les médicaments à prescription hospitalière ;
- ◆ les médicaments à prescription initiale hospitalière ;

- ◆ les médicaments à prescription réservée à certains spécialistes ;
- ◆ les médicaments à surveillance particulière.

**Les médicaments génériques sont soumis aux mêmes règles de prescription et de délivrance que les médicaments de référence.**

## Répertoire des groupes génériques

### Définition

Aux termes de l'article L.5121-I 5° b) du CSP, le groupe générique s'entend du regroupement d'une spécialité de référence et des spécialités qui en sont génériques<sup>(17)</sup>.

L'article R.5121-8 de ce même code décrit pour sa part la présentation du répertoire des groupes génériques.

Ce répertoire liste sous la forme de tableaux, pour chaque médicament de référence, les médicaments génériques associés. Chaque tableau correspond à un groupe générique tel que défini précédemment.

Les groupes sont listés par ordre alphabétique de la dénomination commune internationale (autrement dit le nom du principe actif du médicament) et par voie d'administration. Dans chaque groupe, il est notamment précisé le nom de chaque spécialité, son dosage, sa forme pharmaceutique et le cas échéant, les excipients à effet notoire qu'elle contient.

Le répertoire<sup>(18)</sup> est établi et actualisé par l'ANSM.

**Dans sa version d'octobre 2012, le répertoire comprend :**

- 421 principes actifs (ou associations),
- 970 groupes génériques,
- 1096 spécialités de référence et 7769 spécialités génériques.

Conformément aux dispositions du code de la santé publique<sup>(19)</sup>, le Directeur général de l'ANSM, identifie les spécialités génériques en vue de leur inscription au répertoire. Il informe le titulaire de l'AMM de la spécialité de référence de l'octroi de l'AMM générique de sa spécialité. Puis, au terme d'un délai minimum de 60 jours, durant lequel le détenteur du brevet du princeps peut faire valoir ses droits auprès du génériqueur, la spécialité générique est inscrite automatiquement au répertoire.

Un générique peut être inscrit au répertoire avant l'expiration du brevet qui protège sa référence. Néanmoins, il ne pourra être commercialisé avant que le brevet ne soit arrivé à échéance.

Ainsi sont inscrits au répertoire des médicaments qui ne sont pas nécessairement commercialisés.

(17) L'article L.5121-I 5° b) est présenté en annexe dans sa version complète (p.48).

(18) Un extrait du répertoire représentant un groupe générique est présenté en annexe de ce rapport p. 48.

(19) L'article R. 5121-5 du CSP est présenté en annexe dans sa version complète p. 49.

## Les mises en garde

Dans certains cas particuliers, bien que le médicament générique ait démontré son équivalence au médicament de référence, il est toutefois nécessaire de prendre des précautions pour délivrer ce médicament.

En effet, lorsqu'un traitement est difficile à équilibrer, ou lorsque la différence entre la dose thérapeutique et la dose toxique est faible, ou bien encore dans le cas de certaines pathologies, tout changement de spécialité, qu'il s'opère d'une spécialité de référence vers une spécialité générique, d'une spécialité générique vers une spécialité de référence ou d'une spécialité générique vers une autre spécialité générique, doit s'envisager avec précaution.

Ainsi, le répertoire peut préciser que la substitution de la spécialité de référence par la spécialité générique peut entraîner un risque particulier pour la santé de certains patients dans certaines conditions d'utilisation.

À ce jour, une mise en garde accompagne les groupes génériques de deux principes actifs : fentanyl et lévothyroxine<sup>(20)</sup> (cf. p.40 et 41).

**Le répertoire des groupes génériques est l'outil sur lequel le pharmacien d'officine se base pour délivrer les médicaments génériques.**

## La substitution : le droit et les règles

### Droit de substitution

Afin de favoriser le développement des génériques, le droit de substitution a été accordé aux pharmaciens.

Ainsi, depuis 1999, chaque pharmacien « peut délivrer par substitution à la spécialité prescrite une spécialité du même groupe générique à condition que le prescripteur n'ait pas exclu cette possibilité, pour des raisons particulières tenant au patient, par une mention expresse portée sur la prescription »<sup>(21)</sup>.

### Substitution, professionnels de santé et patient

Médecins et pharmaciens jouent un rôle déterminant dans le bon usage des génériques et leur essor.

**Le médecin** est encouragé à prescrire au sein du répertoire des génériques. Pour autant, le médecin connaît son patient et sa pathologie. Il peut juger que pour des raisons particulières tenant à un patient donné, la substitution par un générique doit être évitée (par exemple en cas d'allergie connue à un excipient particulier ou de traitement délicat à équilibrer).

**Le pharmacien** est le principal acteur de la diffusion des génériques. Il est autorisé à substituer selon les règles précises fixées par le législateur :

- ◆ la spécialité délivrée par substitution doit appartenir au même groupe générique que la spécialité prescrite ;
- ◆ le médecin ne doit pas s'être opposé à la substitution par l'apposition de la mention « Non substituable » sur l'ordonnance ;
- ◆ la substitution ne doit pas entraîner de dépense supplémentaire pour l'Assurance maladie.

(20) Les mises en garde des groupes fentanyl et lévothyroxine au répertoire des groupes génériques sont présentées en annexe (p. 49).

(21) Le droit de substitution a été accordé par la loi n° 98-1194 du 23 décembre 1998 de financement de la Sécurité sociale pour 1999 (article 29). Il est prévu à l'article L5125-23 du Code de la santé publique présenté en annexe p.50


Le pharmacien doit indiquer sur l'ordonnance le nom du médicament qu'il a substitué. Ceci pour limiter le risque de confusion par le patient. Bien que fortement incité à délivrer des médicaments génériques, le pharmacien peut choisir de ne pas effectuer de substitution s'il estime que le changement peut influencer sur la qualité des soins délivrés au patient (par exemple chez un patient âgé et poly-médicamenté).

De même, le **patient** est incité à accepter les médicaments génériques selon le dispositif « tiers payant contre génériques ». Toutefois, il peut refuser la substitution, mais, dans ce cas, il doit faire l'avance des frais des médicaments.

Les règles de la substitution figurent dans le préambule du répertoire des génériques<sup>(22)</sup>.

*(22) Ces règles figurent en annexe de ce rapport p. 51.*





## Exigences en matières de qualité, sécurité et efficacité / contenu du dossier d'AMM du médicament générique

Comme pour toute spécialité pharmaceutique, l'ANSM est chargée de l'évaluation des spécialités génériques. Et, comme pour toute spécialité pharmaceutique, une spécialité générique doit faire l'objet, avant sa commercialisation, d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) délivrée par le Directeur général de l'Agence.

**L'AMM des médicaments génériques repose sur la même méthode d'évaluation que celle appliquée à l'ensemble des médicaments. En conséquence, la demande d'AMM des médicaments génériques doit être documentée par toutes les données qui permettent d'évaluer et de garantir leur qualité, leur sécurité et leur efficacité d'emploi.**

Ainsi, la demande d'AMM pour un médicament générique comprend :

- ◆ un dossier pharmaceutique qui comporte toutes les données apportant la preuve de la qualité du médicament ;
- ◆ un dossier biopharmaceutique qui comporte toutes les données apportant la preuve de la bioéquivalence du générique par rapport à la spécialité de référence.

### Dossier pharmaceutique

Les dossiers de médicaments génériques contiennent des substances actives connues ou existantes. L'évaluation du dossier pharmaceutique est toutefois basée sur les mêmes principes et exigences en vigueur que ceux appliqués aux principes actifs nouveaux et aux spécialités de référence. Elle a pour objectif de s'assurer que le demandeur d'AMM est capable de fabriquer un produit de qualité constante répondant à l'état actuel de l'art.

L'évaluation du dossier pharmaceutique s'appuie sur des référentiels qui sont les recommandations des lignes directrices de l'Agence Européenne des Médicaments et sur les monographies de la Pharmacopée Européenne.

Les exigences de ces référentiels sont les mêmes pour les spécialités de référence et les spécialités génériques. Tout écart doit être dûment justifié par le demandeur.

En plus de la démonstration de la qualité même du médicament générique, la similarité entre le produit générique et le produit de référence doit aussi être documentée dans le dossier pharmaceutique du produit générique. Quelques aspects essentiels sont présentés ci-dessous.

Le médicament générique doit répondre à la même composition qualitative et quantitative en substance active que le produit de référence. En particulier, pour les substances actives de structure complexe, la similarité de la structure avec celle du produit de référence doit être démontrée par des tests physico-chimiques appropriés. Toute différence doit être argumentée en termes d'impact sur la sécurité et l'efficacité.

Les caractéristiques physico-chimiques des substances actives pouvant affecter la biodisponibilité du produit, comme le polymorphisme et la granulométrie, doivent être discutées. Des contrôles adaptés de ces caractéristiques doivent être proposés lorsqu'elles sont critiques et les spécifications adéquates pour le contrôle doivent être définies.

Des études de similarité avec la spécialité de référence sont requises sur le produit générique, notamment sur les aspects pouvant affecter la libération ou la mise à disposition de la substance active.

Ainsi, à titre d'exemple, pour les formes solides orales, en complément des études de bioéquivalence, la similarité des profils de dissolution *in-vitro* du produit générique et de la spécialité de référence doit être démontrée dans des milieux de dissolution appropriés simulant les milieux physiologiques. De plus, des normes adéquates de dissolution *in-vitro* sont fixées pour le contrôle de qualité du produit dans un milieu de dissolution discriminant.

Pour les solutions, les suspensions et les émulsions, les caractéristiques physico-chimiques pouvant impacter la biodisponibilité sont comparées (composition excipiendaire, pH, viscosité, distribution granulométrique, propriétés de surface etc...).

Pour les préparations semi-solides pour application cutanée, la composition excipiendaire de la référence et du générique sont comparées ainsi que les caractéristiques physico-chimiques, pharmaceutiques et rhéologiques. Toute différence doit être argumentée en termes d'impact sur la sécurité et l'efficacité. Des études comparatives *ex-vivo* de diffusion du principe actif sont également exigées.

De même que pour un nouveau produit, le développement d'un produit générique doit être optimisé de manière à réduire les impuretés à des taux les plus bas possibles. Dans tous les cas, le demandeur d'AMM du médicament générique doit démontrer que son produit présente un profil d'impuretés qualitativement et quantitativement similaire à celui du produit de référence. Si une nouvelle impureté est présente dans le produit générique ou si le taux d'une impureté est significativement supérieur à celui observé dans le produit de référence, ces différences doivent être justifiées par le demandeur de l'AMM. Il doit ainsi démontrer que le profil d'impuretés de son produit est qualifié sur un plan toxicologique et que la sécurité d'utilisation n'est pas affectée.

**En résumé, le dossier pharmaceutique doit réunir tous les éléments permettant de justifier de la qualité du médicament (origine et spécifications des matières premières, méthodes de fabrication et de contrôle du produit fini), la reproductibilité de cette qualité d'un lot à l'autre (validation des méthodes de fabrication et de contrôle) et le maintien de cette qualité (études de stabilité). En outre, le développement pharmaceutique du médicament générique doit justifier de la similarité du médicament générique à la spécialité de référence. Aussi, les dossiers pharmaceutiques des spécialités génériques sont-ils soumis aux mêmes degrés d'exigence et de précisions que ceux des spécialités de référence.**

## Dossier biopharmaceutique ou de bioéquivalence

### *Biodisponibilité et bioéquivalence*

La biodisponibilité décrit comment un principe actif devient disponible dans l'organisme pour produire son action biologique. Elle est caractérisée par la quantité de principe actif disponible (qui atteint la circulation sanguine) et la vitesse de ce processus.

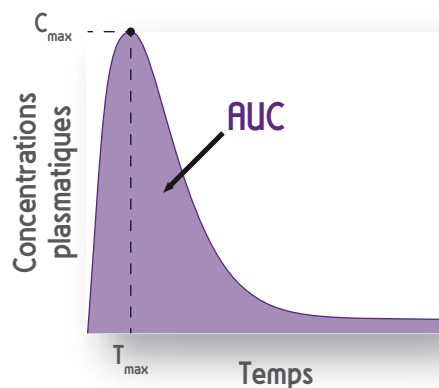
La bioéquivalence entre deux médicaments signifie une équivalence de leur biodisponibilité.

La démonstration de la bioéquivalence entre deux médicaments repose donc sur la comparaison de leurs biodisponibilités obtenues suite à l'administration d'une même dose de principe actif par une même voie d'administration.

La comparaison des biodisponibilités de deux formulations repose principalement sur deux paramètres pharmacocinétiques qui sont 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) (Figure 6).

### Figure 6 : courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps

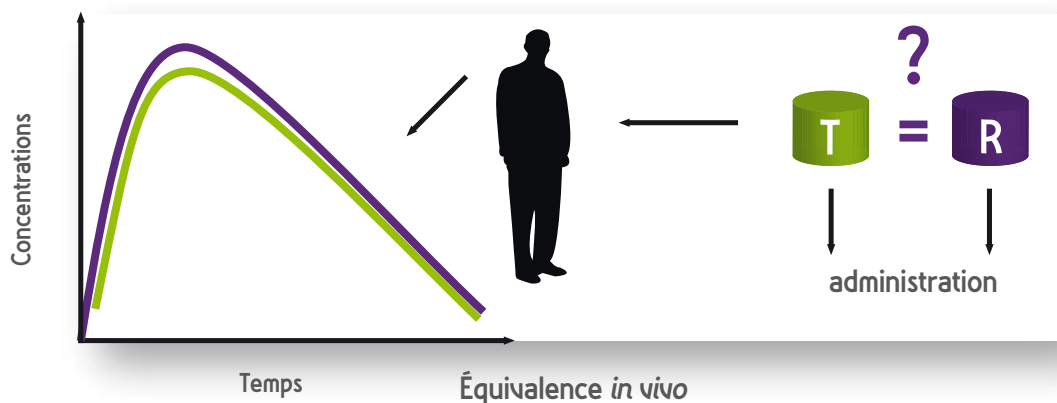
L'AUC pour 'area under the curve' en anglais représente l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps.  $C_{max}$  représente la concentration plasmatique maximale et  $T_{max}$  le temps correspondant au  $C_{max}$ .



Pour les demandes d'AMM de générique, établir la bioéquivalence consiste à démontrer *in vivo* une équivalence de la qualité biopharmaceutique entre les deux formulations comparées (Figure 7) permettant d'extrapoler les données cliniques du produit de référence au produit générique.

### Figure 7 : équivalence de la qualité biopharmaceutique entre deux formulations établie *in vivo*

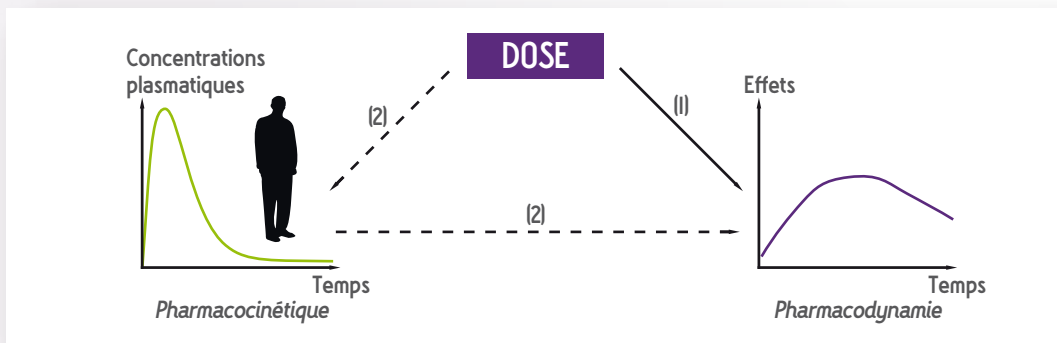
Dans un essai de bioéquivalence, l'homme est utilisé comme modèle pour établir l'équivalence de la qualité biopharmaceutique entre deux formulations. Les profils pharmacocinétiques des deux formulations sont comparés après administration de la même dose de principe actif avec la même voie d'administration. 'T' représente la formulation Test et 'R' la formulation Référence.



Lorsque deux formulations conduisent à des profils pharmacocinétiques « similaires » suite à une même dose administrée (Figure 7), elles sont dites bioéquivalentes et sont de ce fait considérées comme équivalentes sur le plan thérapeutique. (Figure 8)

### Figure 8 : relation entre équivalence biopharmaceutique établie *in vivo* et équivalence thérapeutique

*Une dose de médicament administrée produit un effet au cours du temps (voie 1). Cette même dose de médicament donne un profil de concentration induisant un certain effet au cours du temps (voie 2). Par conséquent, lorsque pour une même dose de substance active administrée, deux formulations conduisent à des profils pharmacocinétiques 'similaires' au cours du temps (équivalence biopharmaceutique), on peut conclure à une équivalence au niveau pharmacodynamique (équivalence thérapeutique).*



### Essai de bioéquivalence

Les protocoles d'un essai de bioéquivalence et l'interprétation de ses résultats sont décrits dans une ligne directrice de l'EMA<sup>(23)</sup>.

Le schéma expérimental classique d'un essai de bioéquivalence est un essai croisé (*cross-over*) (généralement deux périodes séparées par une phase de '*wash-out*'), où le médicament est administré en dose unique à jeun. L'essai est généralement réalisé chez le volontaire sain. Dans l'essai croisé, chaque sujet est son propre témoin.

L'essai de bioéquivalence est mené sur un groupe de sujets homogènes. Toute source de variabilité extérieure (autre que la formulation) est à éviter. Afin de limiter au maximum ces sources de variabilité, un essai de bioéquivalence est conduit généralement chez des volontaires sains. De plus, le groupe de sujets sains sélectionnés pour mener l'étude de bioéquivalence doit être le plus homogène possible (âge, sexe, corpulence, tabagisme, alcool, ...). Une fois la bioéquivalence démontrée sur un groupe de sujets donné, la conclusion est étendue à toute la population.

Les conditions d'administration du médicament sont standardisées. La démonstration de la bioéquivalence se fait en règle générale à jeun pour éviter la confusion de l'influence de la prise de nourriture et la performance propre de la forme pharmaceutique (éviter une interaction entre la prise de nourriture et la formulation). Dans certains cas bien définis, la démonstration peut se faire avec la prise de nourriture.

(23) Il s'agit de la ligne directrice 'Guideline on the investigation of bioequivalence' CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr)

Concernant le suivi des concentrations plasmatiques, les prélèvements sanguins doivent être :

- ◆ suffisamment nombreux pour mesurer avec précision la vitesse d'absorption ( $C_{max}$ ,  $T_{max}$ ). Il faudrait donc prévoir au moins six prélèvements autour du  $T_{max}$  présumé ;
- ◆ prélevés suffisamment longtemps pour mesurer avec précision la fraction absorbée (AUC). Il faudrait donc faire un suivi pendant au moins 4 à 5 demi-vies ; la partie extrapolée de l'AUC ne devant pas excéder 20%.

Les échantillons prélevés sont analysés suivant des méthodes analytiques validées. La validation requise doit se conformer à une autre ligne directrice de l'EMA<sup>[24]</sup>. Deux validations sont nécessaires, une validation initiale avant la conduction de l'essai de bioéquivalence puis une autre validation pendant l'essai.

De manière générale, l'entité à doser est la molécule mère, que celle-ci soit le support de l'activité thérapeutique ou non.

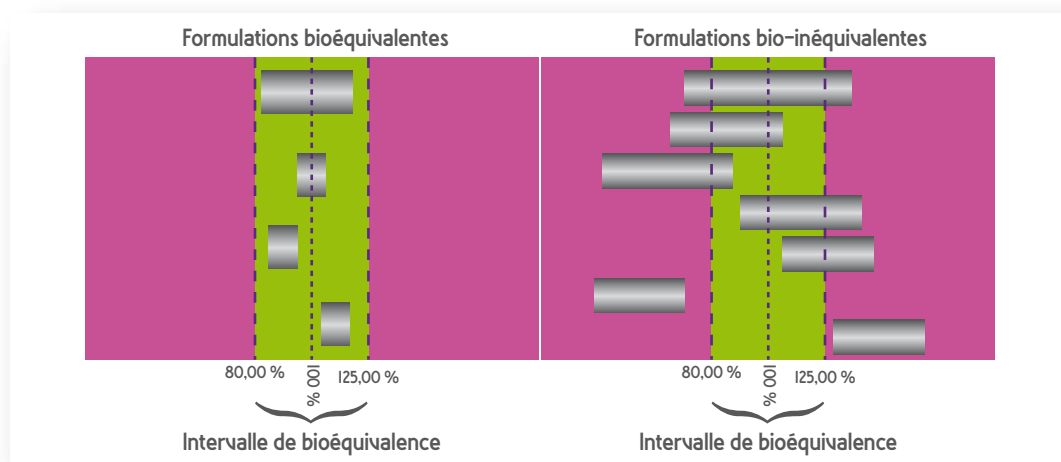
Pour démontrer la bioéquivalence, on réalise une analyse de la variance (ANOVA) sur les paramètres pharmacocinétiques (AUC et  $C_{max}$ ) obtenus avec les deux médicaments comparés, suite à la même dose administrée. Pour que deux formulations soient considérées bioéquivalentes, il faut que les intervalles de confiance à 90% des paramètres pharmacocinétiques (AUC et  $C_{max}$ ) moyens (en échelle logarithmique) soient inclus dans l'intervalle [80,00 %–125,00 %].(Figure 9)

Dans le cas de médicament à marge thérapeutique étroite, c'est-à-dire lorsque l'écart entre les concentrations efficaces et toxiques est faible, l'intervalle d'acceptation de la bioéquivalence est resserré [90,00 %–111,11 %].

Le dossier de bioéquivalence fourni à l'appui d'une demande d'AMM de générique devra décrire le protocole expérimental suivi pour l'essai de bioéquivalence, présenter les validations analytiques réalisées, fournir les résultats des paramètres pharmacocinétiques calculés et ceux de l'analyse statistique effectuée avant de conclure à la démonstration (ou la non démonstration) de la bioéquivalence.

### Figure 9 : formulations bioéquivalentes et non bioéquivalentes

Lorsque les intervalles de confiance à 90% des rapports moyens des paramètres pharmacocinétiques (Test sur Référence) sont inclus dans l'intervalle [80,00% – 125,00%] (comme indiqué à gauche sur la figure), les deux formulations Test et Référence sont dites bioéquivalentes ; dans le cas contraire (à droite sur la figure), la bioéquivalence ne peut être considérée comme démontrée.



[24] Il s'agit de la ligne directrice 'Guideline on bioanalytical method validation' (EMA/CHMP/EWP/192217/2009)

### **Formes pharmaceutiques exonérées de l'étude de bioéquivalence**

Il est à noter que l'étude de bioéquivalence n'est pas toujours nécessaire. C'est le cas par exemple, des médicaments administrés par voie intravasculaire. Dans ce cas précis, la bioéquivalence est évidente. En effet, il n'y a pas de phase d'absorption et donc toute la quantité de médicament administré est biodisponible puisque toute la dose est directement présente dans la circulation sanguine. Dans ce cas, le dossier pharmaceutique devra apporter la preuve de la similarité parfaite entre le générique et sa référence.

Les cas et les conditions d'exonération sont décrits dans la ligne directrice de l'EMA citée plus haut.

### **Comparaison avec l'Europe et les Etats-Unis**

Le dossier du médicament générique doit être compilé selon la structure et le format du « Common Technical Document » ou CTD. Il s'agit d'un format international pour la soumission des données d'enregistrement d'un médicament, applicable dans les trois zones de l'« International Conference of Harmonisation » (ICH) : Europe, Etats-Unis et Japon. Ce format est explicité dans le volume 2B de l'avis aux demandeurs européen « Présentation et contenu du dossier ».

La qualité des médicaments génériques doit suivre les recommandations données dans les lignes directrices scientifiques de l'Agence Européenne des Médicaments (CHMP/QWP). Ces lignes directrices sont applicables à l'ensemble des états membres de l'Union européenne. Elles sont la base de l'harmonisation des pratiques des états membres en termes d'interprétation et d'application des requis réglementaires pour la démonstration de la qualité des médicaments.

De plus, certaines de ces lignes directrices ont été élaborées par le processus ICH. Les recommandations données dans ces lignes directrices sont donc harmonisées entre l'Europe, le Japon et les Etats-Unis.

La Pharmacopée Européenne est par ailleurs un ouvrage de référence en matière de contrôle de la qualité des médicaments en Europe. Tous les producteurs de substances pour usage pharmaceutique ou de médicaments doivent appliquer les standards de qualité qui y sont décrits afin de commercialiser leurs produits en Europe. Par ailleurs, certains chapitres généraux et monographies de la Pharmacopée Européenne ont été harmonisés avec ceux de la Pharmacopée des Etats-Unis et de la Pharmacopée Japonaise.

De même, tous les critères exigés pour la démonstration de la bioéquivalence, que ce soit d'un point de vue pharmacocinétique, analytique ou statistique, sont définis dans les lignes directrices de l'EMA. Ces lignes directrices européennes suivies par tous les pays européens sont similaires à celles appliquées par les autorités américaines (Food and Drug Administration ou FDA).

L'évaluation du médicament générique par l'ANSM s'appuie sur des référentiels scientifiques harmonisés et appliqués par l'Agence Européenne des Médicaments, les agences nationales européennes, les autorités américaines (Food and Drug Administration ou FDA), les autorités japonaises ainsi que de nombreuses autres autorités nationales compétentes (Canada, Australie...).



# Obligations des fabricants / exploitants des médicaments génériques

## Obligations générales

Quel que soit le type de médicaments (princeps et/ou génériques), les fabricants et les exploitants localisés sur le territoire national doivent être autorisés par l'ANSM en tant qu'établissement pharmaceutique. La réglementation leur impose de pratiquer les mêmes conditions de fabrication et de contrôles.

Les fabricants ont l'obligation de respecter :

- ◆ de manière générale, l'ensemble des dispositions législatives et réglementaires du Code de la santé publique, notamment sur la responsabilité pharmaceutique, le régime d'autorisation préalable des différentes catégories d'établissements pharmaceutiques, la sécurité de la chaîne pharmaceutique de fabrication et de distribution ainsi que l'AMM ;
- ◆ et en particulier, les dispositions réglementaires issues des Bonnes Pratiques de Fabrication et de Distribution en Gros (BPF et BPDG).

Les exploitants assurent plusieurs des obligations du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (suivi et retrait des lots, pharmacovigilance, information et publicité). Cette responsabilité est également encadrée par les dispositions du Code de la santé publique, notamment celles concernant la pharmacovigilance.

La plupart de ces textes, en particulier les BPF, sont issus directement, par transposition, des textes élaborés au niveau européen et international.

Les conditions de fabrication des médicaments doivent aussi répondre aux spécifications du dossier d'AMM, qui doit être régulièrement mis à jour en cas de changements prévus et/ou d'évolution des connaissances scientifiques, par exemple sur les procédés de fabrication et/ou les méthodes de contrôles des matières premières mises en œuvre et des médicaments produits finis.

L'application de ces textes est régulièrement vérifiée lors des inspections réalisées par les inspecteurs de l'ANSM, quels que soient la catégorie d'établissements pharmaceutiques (fabricants, exploitants...), leurs lieux de fabrication (France, Union européenne, Pays tiers) et la catégorie de médicaments (princeps et génériques). L'action de l'ANSM s'inscrit dans un cadre coordonné avec les autres Etats membres, tout particulièrement pour ce qui concerne les inspections dans des pays situés en dehors de l'Union. Ce cadre porte principalement sur le caractère obligatoire de la reconnaissance mutuelle des inspections faites par les autres Etats membres de l'Union européenne et de l'échange d'information. Il faut donc envisager la capacité d'inspection non sur les seules ressources françaises mais aussi en y ajoutant celles des autres EM ainsi que celles d'Etats ayant conclu des accords spécifiques avec l'Union européenne.



## Obligations en matière de mise en place d'un système de pharmacovigilance

La pharmacovigilance a pour objet la surveillance, l'évaluation, la prévention et la gestion du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments et produits mentionnés à l'article L. 5121-I.

**La pharmacovigilance s'exerce pour tous les médicaments faisant l'objet d'une autorisation de mise sur le marché telle que prévue à l'article L. 5121-8, sans différence aucune entre un médicament princeps et un médicament générique.**

Afin de s'acquitter des obligations qui lui incombent en matière de pharmacovigilance, toute entreprise ou tout organisme exploitant un médicament met en œuvre un système de pharmacovigilance pour procéder au recueil et à l'évaluation scientifique des effets indésirables, et ce, dans un but de prévention et de réduction des risques et, au besoin, pour prendre des mesures appropriées.

Dans le cadre du système de pharmacovigilance mis en place, toute entreprise ou tout organisme exploitant un médicament dispose en permanence des services d'une personne responsable de la pharmacovigilance résidant et exerçant dans un État membre de l'Union européenne, et justifiant de qualifications appropriées en matière de pharmacovigilance.

En France il est également requis que l'entreprise ait à disposition une personne de référence en matière de pharmacovigilance rattachée à la personne qualifiée responsable pour les activités de pharmacovigilance. Cette personne de référence, médecin ou pharmacien, réside et exerce en France et doit justifier d'une expérience en matière de pharmacovigilance.

Ces personnes sont les interlocutrices privilégiées des autorités compétentes et leurs missions sont définies dans le code de la santé publique ; elles doivent notamment :

- ◆ rassembler, traiter et rendre accessibles à toute personne habilitée, les informations relatives aux effets indésirables suspectés d'être dus à des médicaments ou des produits qu'exploite l'entreprise ou l'organisme ;
- ◆ mettre en place et gérer le système de pharmacovigilance et le système de gestion des risques ;
- ◆ préparer et soumettre les déclarations et rapports relatifs aux effets indésirables ;
- ◆ assurer la mise en œuvre et le suivi des études de sécurité post-autorisation ainsi que le suivi spécifique du risque, de ses complications et de sa prise en charge médico-sociale ;
- ◆ fournir au directeur général de l'ANSM toute autre information présentant un intérêt pour l'évaluation des risques et des bénéfices liés à un médicament.

L'ensemble de ces obligations s'applique aux titulaires des médicaments princeps ainsi qu'aux titulaires des médicaments génériques.

## Obligations en matière de déclaration

### *Les effets indésirables*

Les obligations de déclaration des effets indésirables incombent de la même manière aux titulaires des médicaments princeps ainsi qu'aux titulaires des médicaments génériques. En effet, toute entreprise ou tout organisme exploitant un médicament est tenu d'enregistrer et de déclarer à la base de données européenne «Eudravigilance» tous les effets indésirables suspectés d'être dus à un médicament, dont il a connaissance, que ces effets aient été signalés de façon spontanée ou sollicitée par des professionnels de santé ou des patients, ou observés lors d'une étude post-autorisation.

### *Les rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance (PSUR)*

La Directive 2010/84/UE relative à la pharmacovigilance précise à l'article 107ter que les titulaires d'une autorisation de mise sur le marché doivent soumettre aux autorités compétentes des rapports périodiques actualisés de sécurité contenant:

- a) des résumés des informations sur les bénéfices et les risques du médicament,
- b) une évaluation scientifique du rapport bénéfice/risque du médicament,
- c) toutes les informations relatives au volume des ventes du médicament ainsi que toute information concernant le volume des prescriptions, y compris une estimation de la population exposée au médicament.

Par dérogation à ce principe, toute entreprise ou tout organisme exploitant un médicament conformément à la procédure prévue à l'article R. 5121-28 du code de la santé publique, à savoir un médicament générique, n'est tenu de transmettre un rapport périodique actualisé de sécurité que :

- ◆ lorsque la soumission de tels rapports constitue une condition de l'autorisation de mise sur le marché ;
- ◆ sur demande des autorités compétentes lorsque le médicament soulève des préoccupations en matière de pharmacovigilance ou lorsqu'il n'existe plus de rapport périodique actualisé de sécurité pour une substance active après l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché ;

Toutefois, lorsqu'à l'issue de l'évaluation de ces PSUR par les autorités compétentes, des actions de minimisation de risque sont préconisées, celles-ci s'appliquent à tous les médicaments, princeps et génériques, même s'ils n'avaient pas fait initialement l'objet d'un dépôt de PSUR.

Il est ainsi de la responsabilité du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de veiller à ce que les informations sur son médicament soient mises à jour d'après les connaissances scientifiques actuelles, y compris les conclusions des évaluations et les recommandations rendues publiques par l'intermédiaire du portail web européen sur les médicaments.

## Obligations en matière de gestion du risque des médicaments

Selon les nouvelles dispositions de la Directive 2010/84/UE, toute entreprise ou tout organisme exploitant un médicament :

- ◆ met en œuvre un système de gestion des risques pour chaque médicament ou chaque produit dont l'autorisation de mise sur le marché a été délivrée après le 21 juillet 2012 ;
- ◆ surveille les résultats des mesures de réduction des risques décrites dans le plan de gestion des risques ;
- ◆ tient à jour le système de gestion des risques et surveille les données de pharmacovigilance afin de repérer des risques nouveaux, des changements de risques existants ou une modification du rapport entre les bénéfiques et les risques liés aux médicaments ou aux produits ;
- ◆ veille à ce que les notifications d'effets indésirables suspectés d'être dus à un médicament et survenus dans un État membre de l'Union européenne ou un État de l'Espace économique européen ou un pays tiers soient accessibles dans la base «Eudravigilance».

De plus, l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament, princeps ou générique, peut imposer l'exécution d'une ou de plusieurs des conditions suivantes, qui doivent être mentionnées dans le système de gestion des risques :

- ◆ la mise en œuvre de mesures garantissant une utilisation sûre du médicament ou du produit ;
- ◆ la réalisation d'études de sécurité post-autorisation ;
- ◆ le respect d'obligations particulières d'enregistrement ou de notification des effets indésirables suspectés ;
- ◆ toute autre condition ou restriction destinée à garantir une utilisation sûre et efficace du médicament ou du produit ;
- ◆ l'existence d'un système de pharmacovigilance adéquat ;
- ◆ la réalisation d'études d'efficacité post-autorisation lorsque l'acquisition de données supplémentaires est nécessaire après la mise sur le marché du médicament ou du produit.

Ces dispositions peuvent également s'appliquer aux médicaments autorisés avant juillet 2012, date d'entrée en vigueur de la nouvelle législation en matière de pharmacovigilance.

Elles ne prévoient aucune distinction entre médicament princeps et médicament générique.



## Le suivi des médicaments génériques par l'ANSM

### L'activité d'inspection

#### *Inspection des activités de fabrication (BPF)*

Un programme d'inspections sur les lieux de développement et de fabrication a été instauré depuis de nombreuses années. Il permet de contrôler la qualité de l'ensemble des médicaments, dont les génériques, de vérifier le respect des bonnes pratiques de fabrication, la conformité des dossiers de lots et des opérations réalisées au dossier d'AMM correspondant.

Il faut noter que tous les établissements pharmaceutiques fabricants français sont inspectés par les inspecteurs de l'ANSM au moins tous les 3 ans comme le prévoient les dispositions européennes, quels que soient les médicaments fabriqués, princeps ou génériques. Les inspections portent majoritairement sur le respect des bonnes pratiques de fabrication (BPF) par les fabricants (« inspections système »), mais éventuellement peuvent être orientées sur la production d'un ou plusieurs médicaments (« inspection produit »).

Les établissements pharmaceutiques ne sont pas spécifiquement identifiés en tant que fabricant ou exploitant de médicaments génériques. Une telle appellation ne correspondrait ni à la réalité industrielle ni à une quelconque exigence réglementaire. La plupart des sites, qu'ils soient sous-traitants ou non, fabriquent un ou plusieurs médicaments selon leur forme pharmaceutique et/ou la nature des substances actives mises en œuvre et non selon que ces spécialités soient des princeps ou des génériques.

En Octobre 2012, 706 établissements pharmaceutiques disposent d'une autorisation d'ouverture délivrée par l'ANSM (541 fabricants et 165 exploitants exclusifs, certains établissements effectuent simultanément les activités de fabrication et d'exploitation). Depuis 2007, les inspections réalisées ont permis de répertorier 116 établissements ayant une activité liée, partiellement et en proportions variables, aux médicaments génériques, ce résultat n'est pas exhaustif du fait notamment des changements de lieux de fabrication pouvant survenir.

Chaque année et depuis plusieurs années, les inspecteurs de l'ANSM procèdent à environ 300 inspections de fabricants et exploitants de médicaments et à environ 85 inspections (3/4 des inspections en France et 1/4 en pays tiers) de fabricants de substances actives utilisées pour la fabrication des médicaments (3/4 des inspections en France et en pays tiers).

Les matières premières à usage pharmaceutique (substances actives et excipients), entrant dans la composition des médicaments, et les médicaments fabriqués doivent être conformes aux spécifications précisées dans les dossiers d'AMM.

Les inspections confirment une mondialisation des acteurs intervenant dans la chaîne de production et de distribution des substances actives et dans la chaîne de fabrication et d'exploitation des médicaments (titulaires d'autorisations de mise sur le marché, exploitants, fabricants pour la fabrication totale ou partielle – par exemple, fabrication limitée au conditionnement-, importateurs...), plus particulièrement en Inde, aux USA et en Chine. Ce constat de la mondialisation des acteurs de la chaîne de production n'est pas spécifique aux médicaments génériques, mais propre à la fabrication des médicaments en général.

Cette dispersion des opérateurs rend plus difficile leur suivi et leur contrôle tant par les donneurs d'ordre au travers d'audits que par les autorités compétentes par les inspections.

L'ANSM et ses homologues des agences européennes et internationales coordonnent en conséquence leurs actions d'inspections afin d'optimiser le contrôle de ces activités en pays tiers.

Des inspections conjointes et des échanges concernant la programmation des inspections, organisées en liaison avec l'EMA et l'EDQM notamment, permettent ainsi de couvrir les sites lointains et d'échanger des informations sur les résultats de ces inspections. 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) a permis l'inspection de près de mille sites. L'ANSM s'est aussi particulièrement impliquée dans la conception de règles et de processus européens et internationaux visant à l'harmonisation des pratiques d'inspection (EMA, PIC/S et ICH plus particulièrement).

Les fabricants de produits finis qui utilisent des substances actives, y compris de pays tiers, doivent s'assurer par des audits du respect des BPF et plus généralement 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.

Les résultats de ces inspections montrent une certaine disparité entre les établissements fabricants de substances actives selon qu'ils sont situés dans l'Union européenne ou dans des pays tiers (Inde et Chine notamment) en ce qui concerne le respect des BPF. Ce constat implique la nécessité pour les établissements pharmaceutiques européens de renforcer les audits de leurs fournisseurs tels qu'ils sont prévus par les bonnes pratiques de fabrication, notamment les fabricants de substances actives.

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 BPF, sauf si elles proviennent d'un pays dont le système est reconnu par l'Union européenne.

Cependant, globalement, les résultats de ces inspections permettent de dresser un constat satisfaisant pour ce qui concerne la sécurité des médicaments pour les patients et les consommateurs, ce qui est confirmé par ailleurs par les contrôles réalisés par les laboratoires de l'ANSM.

### ***Inspection des essais de bioéquivalence***

L'Agence a mis en place, dès 1994 et surtout depuis une dizaine d'années, un programme spécifique d'inspections des essais de bioéquivalence pour les médicaments destinés au marché français ou européen.

Chaque dossier de demande d'AMM ne comportant la plupart du temps qu'un seul essai de bioéquivalence, la qualité et la fiabilité des données en résultant sont particulièrement importantes. Seule une infime proportion des essais de bioéquivalence soumis à l'ANSM est réalisée en France. Une minorité d'essais est réalisée en Europe, principalement en Espagne, en Allemagne et dans des pays d'Europe centrale. La plupart des essais sont réalisés en Amérique du Nord, en Afrique du Sud et, de plus en plus, depuis 8 ans, en Inde.

L'ANSM inspecte environ 10 à 15 essais de bioéquivalence par an, dont plus de la moitié en Inde. De 2005 à 2011 ont été réalisées 131 missions d'inspections, dont 90 en Inde, concernant 71 dossiers d'AMM (47 pour l'ANSM et 24 pour l'OMS et l'EMA). La stratégie d'inspection est centrée sur les sites les plus à risque, ce qui

conduit régulièrement à invalider les résultats des essais et à arrêter les procédures d'AMM des médicaments concernés. Les derniers constats des inspections semblent indiquer une tendance à l'amélioration.

Dans ce contexte de mondialisation, la coopération européenne et internationale est essentielle et l'ANSM s'y implique fortement. Des actions de formation et d'accompagnement aux inspections sont ainsi proposées aux inspecteurs travaillant à l'étranger. De plus, l'ANSM s'investit dans l'harmonisation des pratiques d'inspection et la coordination des actions avec ses partenaires européens. Enfin, l'ANSM participe activement à la rédaction des lignes directrices européennes sur la validation des méthodes bioanalytiques utilisées dans les essais de bioéquivalence.

### ***Inspection des activités de pharmacovigilance***

Depuis 2007, dans le cadre du renforcement de la surveillance du risque et du bon usage des médicaments, un programme spécifique d'inspections permet de contrôler de façon approfondie les activités de pharmacovigilance. Il s'agit d'inspecter les activités de pharmacovigilance fonctionnant en routine et celles mises en place dans le cadre de Plans de Gestion des Risques (PGR). Chaque année, il est procédé à environ 10 à 15 inspections spécifiques et renforcées du système de pharmacovigilance des responsables de mise sur le marché ou de leurs exploitants des AMM.

Entre 2007 et 2011, 42 inspections initiées à la suite d'un signal alertant sur des défaillances avérées ou potentielles d'un système de pharmacovigilance ont été réalisées, dont 14 dans des établissements exploitant ayant une majorité de spécialités génériques dans leur portefeuille. Par ailleurs, 7 inspections entrant dans le cadre du programme quadriennal d'inspection coordonné par l'EMA ont été effectuées, mais aucun ne concernait un établissement exploitant ayant une majorité de spécialités génériques dans son portefeuille.

Il ne semble pas se dégager de différence entre les systèmes de pharmacovigilance des établissements exploitant ayant une majorité de spécialités génériques dans leur portefeuille par rapport aux systèmes de pharmacovigilance des autres établissements, pour les inspection initiées à partir d'un signal, tant sur le nombre que sur la nature des défaillances critiques et majeures identifiées.

## **Les différents programmes de contrôle**

### ***Contrôle des produits finis***

Les spécialités du répertoire des génériques et leurs principes actifs font l'objet d'enquêtes de contrôle programmées spécifiques en laboratoire depuis 1999. Ces contrôles sont toujours effectués de façon comparative entre spécialités génériques et spécialités de référence. Ils portent sur environ 200 spécialités du répertoire par an.

La sélection des produits et des paramètres contrôlés est basée sur une analyse de risque. Sont ainsi plus particulièrement sélectionnés pour contrôle, des produits qui, du fait d'un problème de qualité, pourraient être à l'origine de problèmes de sécurité. Il s'est agi récemment par exemple de molécules pour lesquelles l'adaptation posologique est délicate (comme la lévothyroxine), de la vérification du caractère gastro-résistant de molécules inefficaces à pH acide (cas des spécialités à base de lansoprazole, oméprazole et pantoprazole) ou de la vérification de la stabilité en conditions d'utilisation de spécialités anticancéreuses (comme l'oxaliplatine).

Les contrôles programmés sont systématiquement précédés d'études comparatives des dossiers axées sur les différentes origines de production, les spécifications de qualité ainsi que les méthodes d'analyse.

Ces contrôles portent sur des analyses physicochimiques et éventuellement microbiologiques selon la forme pharmaceutique.

Lors de la période 2007-2011, la surveillance du marché des médicaments princeps et génériques confondus a concerné 1 065 produits, soit près de 100 familles de molécules à différents dosages<sup>[25]</sup>.

Ainsi, ce sont 866 médicaments génériques inscrits au répertoire et 199 médicaments princeps qui ont été analysés ces 5 dernières années.

Le taux de non-conformités (ou défauts de qualité détectés) est globalement de 3% (soit 32 non-conformités pour 1 065 produits analysés) et ces non conformités se décomposent en : 28 non-conformités relatives aux 866 médicaments génériques soit un peu plus de 3% (3,2%), et 4 non-conformités relatives aux 199 médicaments princeps (soit 2,0%).

**Tableau 6 : bilan des contrôles des produits finis réalisés entre 2007 et 2011 par l'ANSM**

	Médicaments génériques	Médicaments princeps
Nombre de médicaments analysés	866	199
Taux de non-conformité/nombre	3,2 % (28)	2 % (4)

source : ANSM.

Les 32 non-conformités décelées lors des 5 dernières années de surveillance de marché correspondent à :

- ◆ la détection de substances apparentées (ou impuretés) (10) ;
- ◆ les essais de sécabilité (9) ;
- ◆ les notices / étiquetages (6) ;
- ◆ le dosage en principe actif (3) ;
- ◆ les caractères organoleptiques (2) ;
- ◆ l'essai de dissolution (1) ;
- ◆ l'essai de désagrégation (1),

Ces 32 non-conformités décelées ont donné lieu à la mise en place d'un suivi coordonné (contrôle, inspection, évaluation) adapté à chaque cas.

À noter qu'en 2011 les structures européennes EMA et EDQM ont organisé une première étude sur les génériques bénéficiant d'une AMM centralisée. Elle a concerné la molécule clopidogrel (princeps PLAVIX®) et ses 3 sels autorisés au niveau centralisé européen. L'ANSM y a activement participé en étant « *scientific advisor* » pour le projet et en contrôlant 7 produits finis et 5 matières premières. Au total, 12 produits finis et 10 matières premières ont été contrôlés par les 3 laboratoires nationaux participants (France, Allemagne et Luxembourg). Cette étude a été complétée par des contrôles effectués sur 18 autres spécialités génériques ayant une AMM nationale. L'ensemble des contrôles effectués a confirmé la bonne qualité de l'ensemble des spécialités génériques de ce groupe.

À cette surveillance de marché programmée (durant cette même période), il convient d'ajouter 50 médicaments

[25] Le bilan détaillé du contrôle de spécialités du répertoire des génériques sur la période 2007-2011 se trouve en annexe du rapport p. 52.



listés dans le répertoire des génériques qui ont fait l'objet d'analyses approfondies suite à une suspicion de défaut de qualité. Ces demandes d'analyses sont alors traitées au cas par cas. Dans ce cadre, 4 défauts de qualité ont été détectés (concernant la teneur en substance active, les caractères organoleptiques, la qualité d'un excipient ou la présence d'une odeur anormale), et des mesures correctives ont été mises en place.

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. Ce programme repose sur l'échange d'échantillons et de résultats entre laboratoires nationaux de l'Union européenne (OMCLs) dans un souci d'optimisation des ressources. L'ANSM est fortement impliquée dans ce programme. Dans ce cadre, entre 2007 et 2011, elle 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. À noter que les génériques représentent la majorité de ces spécialités (environ 90%). Aucune alerte sérieuse concernant des produits sur le marché français n'a été mise en évidence dans ce cadre.

### **Contrôle des substances actives**

En lien avec cette activité de contrôle des médicaments génériques, un contrôle des matières premières (principes actifs pharmaceutiques) associées est effectué. Dans ce cadre, durant la période 2007-2011, 626 lots de matières premières ont été analysés, dont 41 lots dans un contexte de suspicion de défaut de qualité<sup>[26]</sup>. Ces 626 lots de matières premières contrôlés correspondent à l'analyse d'un total de 58 familles de principes actifs pharmaceutiques. Vingt six non-conformités ont été détectées, dont 7 pour les 41 lots cités précédemment. De même que pour les médicaments, ces non-conformités donnent lieu à des mesures correctives adaptées.

**Tableau 7 : bilan des contrôles des matières premières réalisés entre 2007 et 2011 par l'ANSM**

	Nombre de lots de matière première contrôlés	Nombre de non conformités détectées
Total des lots	626	26
Lots analysés dans un contexte de suspicion	41	7

Les non conformités mises en évidence entre 2007 et 2011 sur les matières premières chimiques (substances actives) ont principalement porté sur des teneurs en impuretés légèrement supérieures aux limites enregistrées. Par ailleurs, des teneurs en eau supérieures aux spécifications ont été mises en évidence pour deux familles.

D'une façon générale, les échantillons contrôlés sont fournis par le titulaire de l'AMM. Néanmoins, et dans un souci de mieux cibler les lots analysés, l'ANSM a mis en place en 2010 un programme d'inspection dont les prélèvements sont effectués à son initiative en fonction des facteurs de risques potentiels.

L'évolution du contrôle en laboratoire des spécialités génériques s'oriente depuis plusieurs années maintenant vers une sélection ciblée des produits (afin de détecter des non conformités potentiellement délétères), une part croissante d'échantillons issus d'inspections et un contrôle partagé au niveau européen.

*[26] Le bilan détaillé du contrôle des matières premières des spécialités du répertoire des génériques sur la période 2007-2011 se trouve en annexe p. 52.*

## Pharmacovigilance

### *Circuit de notification des effets indésirables*

L'ANSM assure la mise en œuvre au niveau national du système de pharmacovigilance pour s'acquitter des obligations qui lui incombent en matière de pharmacovigilance.

Le circuit et les dispositifs de déclaration des effets indésirables sont les mêmes pour les médicaments princeps et génériques.

La déclaration par les professionnels de santé, le patient ou son entourage ou encore par une association de patient agréée se fait au centre régional de pharmacovigilance correspondant au territoire géographique de la personne qui déclare. Ces cas sont ensuite saisis dans la base nationale de pharmacovigilance hébergée et gérée par l'ANSM. Le dictionnaire des médicaments de la base peut contenir les noms de spécialités des génériques. Il est rare que le notificateur transmette le nom précis du générique concerné. La prescription en DCI sollicitée actuellement, risque d'augmenter le nombre de notifications pour lesquelles il ne sera pas possible de déterminer qui, du princeps ou des génériques, est suspecté.

**L'évaluation faite par l'ANSM des effets indésirables notifiés suit la même procédure quel que soit le médicament suspecté, princeps ou générique.**

De même, la détection automatisée de signal mise en place par l'agence européenne des médicaments (EMA) prend en compte l'ensemble des cas déclarés que ce soit avec le princeps ou un générique.

### *Évaluation des PSUR et des systèmes de gestion des risques des médicaments*

L'ANSM évalue les rapports périodiques actualisés de sécurité et les systèmes de gestion des risques des médicaments qu'elle reçoit des titulaires des autorisations de mise sur le marché en vue de déterminer si des risques nouveaux sont apparus, si les risques existants ont changé et, le cas échéant, s'ils ont une incidence sur le rapport entre les bénéfices et les risques liés au médicament. L'ANSM surveille également les résultats des mesures de réduction des risques prévues dans les plans de gestion des risques et les résultats de toutes obligations imposées aux AMM. Elle peut également demander aux centres régionaux de pharmacovigilance de conduire des enquêtes ou des suivis nationaux de pharmacovigilance, qui concernent généralement une substance active.

À l'issue de l'évaluation des informations recueillies, l'ANSM peut prendre des mesures appropriées pour assurer la sécurité d'emploi des médicaments et réduire le risque lié à leur utilisation (cf p.39 : actions et recommandations de l'Agence sur certaines catégories de médicaments génériques). Ces mesures s'appliquent de la même façon aux médicaments princeps et génériques.

### *Les erreurs ou risque d'erreurs*

Le « Guichet Erreurs médicamenteuses » de l'ANSM reçoit régulièrement des signalements d'erreurs ou de risque d'erreurs médicamenteuses en lien avec des médicaments génériques.

Les problématiques suivantes ont déjà été identifiées :

- ◆ la similitude des conditionnements liée à l'utilisation d'une charte graphique des laboratoires génériqueurs (code couleur proche, graphisme identique...);

- ◆ l'assimilation par certains patients du nom du médicament au nom du laboratoire génériqueur (plus facile à mémoriser et facilement identifiable sur le conditionnement) ;
- ◆ la perte de repère pour les patients du fait de la différence de présentations des conditionnements ou des formes pharmaceutiques du princeps et des différents génériques.  
Ces éléments sont pour les patients des repères afin de faciliter leur identification et peuvent aboutir à des confusions, des abandons de traitement, un frein à la prescription et expliquer parfois la non adhésion par les patients du fait d'un manque d'harmonisation de présentation pour une même molécule. ;
- ◆ les erreurs de substitution : il existe le Répertoire des Médicaments Génériques de l'ANSM dont la consultation systématique permet aux professionnels de santé de vérifier que la substitution est adaptée.

## Actions et recommandations de l'Agence sur certaines catégories de médicaments génériques

Chaque fois que la situation le justifie ou que des questions nouvelles apparaissent, l'Agence accompagne les médecins prescripteurs dans l'utilisation des médicaments génériques, en réalisant des études et des évaluations pour apporter aux professionnels les informations et recommandations appropriées.

### *Génériques d'antibiotiques par voie injectable*

L'ANSM a engagé plusieurs actions à la suite d'interrogations soulevées sur l'efficacité de certains génériques d'antibiotiques injectables, en particulier pour deux substances actives : la vancomycine et la teicoplanine. Issues de la famille des glycopeptides, ces deux substances se caractérisent par leur processus de fabrication par voie de fermentation à partir de micro-organismes et présentent, de ce fait, des compositions moins bien définies que les produits obtenus par synthèse chimique.

La publication, en août 2010, d'une étude scientifique colombienne, qui concluait à des différences d'activité antibactérienne importantes entre les génériques de la vancomycine et la spécialité de référence, sous leur forme injectable, a conduit l'Agence à préciser que ces données concernaient des génériques non commercialisés en France<sup>(27)</sup> Elle a également souligné les limites de cette étude qui avait été réalisée sur un modèle animal d'infection expérimentale de cuisse de souris.

D'autres questionnements ont été soulevés à la même époque au sujet de l'efficacité de génériques d'antibiotiques obtenus par fermentation, en particulier pour la teicoplanine dont, là encore, aucune molécule générique n'était commercialisée en France (seul le princeps était disponible).

Ces constats ont conduit l'ANSM à interroger les bases nationale et européenne de pharmacovigilance à la recherche de cas d'inefficacité pour la vancomycine et la teicoplanine. Rien n'a été retrouvé de nature à renforcer les doutes sur une différence d'efficacité entre génériques et produit de référence. L'absence de signal de pharmacovigilance ne signifie toutefois pas l'absence de problème d'efficacité, aussi l'ANSM a-t-elle jugé nécessaire de réaliser une étude sur modèle d'endocardite de lapin comparant l'activité antibactérienne des génériques de vancomycine commercialisés en France par rapport à une vancomycine de référence. Cette étude a démarré fin 2012 et devrait fournir ses premiers résultats dans un an.

Par ailleurs, l'Agence a engagé au niveau européen une réflexion scientifique sur les critères d'octroi de l'AMM des génériques de la teicoplanine. En effet, la conformité à la monographie de la pharmacopée

(27) Le Point d'information de mars 2012 sur les génériques d'antibiotiques par voie injectable se trouve en annexe p. 53.

européenne ne permet pas toujours d'établir la similarité entre le générique et son princeps, en particulier pour les antibiotiques obtenus par procédé de fermentation. L'analyse est en cours au niveau européen, des exigences complémentaires pourraient être ajoutées au dossier pharmaceutique actuellement requis pour les génériques injectables de teicoplanine.

En parallèle, l'Agence a mis en place en 2012 un programme d'inspection et de prélèvement renforcé pour les génériques à base de vancomycine.

### **Formes buvables d'antibiotiques en pédiatrie**

Les génériques d'antibiotiques sous forme buvable en pédiatrie peuvent, pour leur part, soulever des difficultés d'acceptabilité (goût, couleur...). Des défauts d'observance qui peuvent en résulter remettent en cause l'efficacité thérapeutique, voire induisent un risque de résistances bactériennes. La France a également porté ce problème au niveau européen et un chapitre concernant l'acceptabilité a été introduit dans un projet de ligne directrice européenne sur les formulations pédiatriques, qui n'est d'ailleurs pas spécifique aux antibiotiques.

### **Génériques d'antiépileptiques : un contexte d'anxiété à prendre en compte**

L'Agence a engagé en avril 2007 une démarche d'évaluation de la substitution des médicaments antiépileptiques à la suite de l'alerte lancée par la ligue française contre l'épilepsie. Une étude du CHU de Rennes auprès de plus de 300 neurologues libéraux faisait ressortir que 70 % d'entre eux estimaient que la substitution d'un antiépileptique s'était accompagnée d'appels téléphoniques et de signes d'inquiétude de leurs patients, et un tiers d'entre eux signalait avoir eu des problèmes lors de la substitution (récidive de crise, effets indésirables). L'Agence a alors interrogé ses homologues européens et il en est ressorti que 8 des 18 pays ayant répondu ont informé avoir pris des mesures concernant les génériques d'antiépileptiques : rétrécissement de la marge de bioéquivalence (Belgique et Danemark), encadrement de la substitution (Espagne, Norvège, Slovaquie) ou encore interdiction de la substitution (Finlande, Slovaquie, Suède).

Les données de l'enquête nationale de Pharmacovigilance coordonnée par le CRPU de Rennes et menée en 2007 n'ont pas été jugées suffisantes pour apporter la démonstration scientifique d'une relation entre la substitution et le déséquilibre de la pathologie épileptique chez les patients.

Toutefois, tenant compte des particularités de la maladie dans laquelle de nombreux facteurs peuvent favoriser ou provoquer une crise, y compris des situations anxiogènes, l'Agence a mis l'accent, dans une lettre aux professionnels de santé<sup>[29]</sup>, sur la nécessité d'un dialogue entre le médecin et le patient autour de la possibilité d'une substitution afin de s'assurer que celle-ci ne sera pas source d'anxiété. Si tel n'est pas le cas, il est alors recommandé d'éviter la substitution.

### **Substitution des spécialités à base de lévothyroxine sodique**

Suite à l'observation d'un nombre significatif de notifications de perturbation de l'équilibre thyroïdien après une substitution du princeps par un générique lors de l'arrivée sur le marché de spécialités génériques de lévothyroxine sodique, substance dont l'ajustement de la posologie nécessite une grande précision, des recommandations aux professionnels de santé ont été émises.

La lévothyroxine sodique est une hormone thyroïdienne de synthèse à marge thérapeutique étroite (ou substance dite « à dose critique »).

[29] La Lettre aux professionnels de santé sur la substitution des médicaments antiépileptiques dans l'épilepsie (annexe p. 61)

La bioéquivalence entre les spécialités génériques à base de lévothyroxine et la spécialité de référence a été démontrée sur la base d'un intervalle d'équivalence resserré à 90,00 – 111,11 % pour l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques mesurées entre 0 et 48 heures après la prise. L'Agence a estimé que les spécifications devaient être resserrées et harmonisées entre princeps et génériques à 95.0-105.0% de la teneur théorique pendant toute la durée de commercialisation des produits à base de lévothyroxine. Par ailleurs, l'ajustement posologique de ce traitement au long cours est individuel et nécessite un contrôle clinique et biologique attentif, l'équilibre thyroïdien du patient pouvant être sensible à de très faibles variations de dose. En effet, l'ajustement de la posologie nécessite chez certains patients des paliers d'adaptation de 12,5 µg.

Compte tenu des variations de l'exposition qui pourraient survenir lors de changement de spécialités à base de lévothyroxine chez certains patients à risque (traités pour cancer thyroïdien, atteints de troubles cardiovasculaires, femmes enceintes, enfants, sujets âgés) ainsi que dans certaines situations où l'équilibre thérapeutique a été particulièrement difficile à établir, et afin de prévenir tout risque de surdosage ou de sous-dosage, l'Agence a émis des recommandations<sup>(30)</sup> aux professionnels de santé. Elles précisent qu'une surveillance est nécessaire en cas de changement entre deux spécialités à base de lévothyroxine: spécialité de référence vers spécialité générique, spécialité générique vers spécialité de référence ou spécialité générique vers une autre spécialité générique.

Chez ces patients à risque, le maintien de l'équilibre thérapeutique doit être confirmé par une évaluation clinique, voire biologique si nécessaire (par un contrôle de la TSH réalisé entre 6 et 8 semaines après la substitution, hormis le cas de la femme enceinte où les modalités de surveillance sont à adapter en fonction de l'évolution de la pathologie thyroïdienne et en fonction du terme de la grossesse).

L'Agence actualisera ces recommandations si de nouvelles données scientifiques concernant les spécialités génériques de lévothyroxine interviennent.

### ***Génériques de dispositifs transdermiques contenant du fentanyl***

Lorsque l'Agence a accordé pour la première fois une AMM à des génériques de dispositifs transdermiques contenant du fentanyl, fin 2008, elle a décidé de faire figurer une mise en garde spéciale dans le répertoire des groupes génériques et d'en informer les professionnels<sup>(31)</sup> de façon à ce que la substitution puisse être pratiquée dans les meilleures conditions. En effet, les caractéristiques du fentanyl qui est une substance antalgique opioïde puissante, et la formulation du médicament (patch) justifient une information renforcée sous forme de mise en garde spéciale. Celle-ci rappelle la nécessité de surveiller attentivement certains patients fébriles (absorption transcutanée accélérée), patients âgés et enfants (sensibilité accrue à la substance active) afin de prévenir tout risque de surdosage ou de sous-dosage et les effets indésirables qui y sont associés. Cette surveillance est particulièrement nécessaire en cas de substitution de spécialité à base de fentanyl (spécialité de référence par spécialité générique, spécialité générique par spécialité de référence ou spécialité générique par spécialité générique).

L'Agence avait également consulté les différentes agences européennes et il en ressortait, sur 17 réponses obtenues, que 4 pays interdisaient la substitution, 9 l'autorisaient sans restriction et 4 l'assortissaient de conditions (information du patient ou surveillance médicale particulière).

*(30) Les recommandations de l'Agence sur les spécialités à base de lévothyroxine se trouvent en annexe p. 63.*

*(31) La Lettre aux professionnels de santé sur la substitution des dispositifs transdermiques à base de fentanyl se trouve en annexe p. 64*

### ***Génériques d'immunosuppresseurs***

Au mois de septembre 2012, l'ANSM a été sensibilisée, par les médecins spécialistes de la transplantation d'organes, à la problématique générale posée par l'arrivée récente ou prochaine de génériques d'immunosuppresseurs (principalement mycophénolate mofétil, tacrolimus, ciclosporine) et de biosimilaires.

Outre diverses mesures visant à mieux informer les patients et les différents professionnels de santé, impliqués dans la chaîne de soin, l'ANSM étudie actuellement la faisabilité de recherches pharmaco-épidémiologiques permettant d'optimiser la traçabilité des prescriptions de ces médicaments et de détecter les signaux traduisant une éventuelle différence d'efficacité clinique.

### **Contrôle de la publicité des génériques**

La publicité des génériques est contrôlée de la même façon que pour tout médicament. De plus, ces publicités doivent mentionner l'appartenance à la catégorie des spécialités génériques et, depuis 2012, elles doivent préciser le nom de la ou les spécialités de référence et la mention de l'inscription au répertoire des génériques, si elle est effective, afin de guider le pharmacien d'officine dans sa démarche de substitution (article R.5122-8 du code de la santé publique).

L'ANSM veille par ailleurs à ce que le bien fondé du droit de substitution ne soit pas remis en cause par une publicité. Notamment, les publicités de médicaments ne doivent pas mettre en exergue de différences entre plusieurs génériques ou entre le générique et la spécialité de référence qui iraient à l'encontre de la bioéquivalence et de la similarité reconnues entre les produits.



## Les réponses de l'agence aux principaux contresens sur les génériques

### Le générique n'est pas une vraie copie

Conformément à l'article L.5121-1 5° du Code de la santé publique (CSP), une spécialité générique doit avoir la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique que la spécialité de référence et démontrer la bioéquivalence avec cette dernière. Aucune obligation juridique ou technique n'exige une identité de la composition en excipients entre la spécialité générique et la spécialité de référence. En effet, la composition quantitative en excipients d'une spécialité pharmaceutique relève du secret industriel. Dans ces conditions, la mise sur le marché d'une spécialité générique totalement identique à la spécialité de référence, est impossible dans le contexte de concurrence entre laboratoires pharmaceutiques et s'oppose aussi au principe de la propriété intellectuelle (droit des brevets). Le fait de présenter une bioéquivalence ne signifie donc pas que deux médicaments sont identiques, mais qu'ils auront la même activité dans l'organisme et en conséquence le même profil de sécurité et d'efficacité. Autrement dit, la composition en excipients peut 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.

Les excipients servent à mettre en forme le médicament et à définir sa taille, et conditionnent son aspect, sa couleur et également 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.

Très souvent, les laboratoires pharmaceutiques cherchent à développer un médicament générique dont l'aspect se rapproche de celui du princeps. Néanmoins, ils se heurtent parfois à des obstacles liés aux brevets qui protègent le princeps. Depuis la loi n° 2011-2012 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 au sens de l'article L. 5121-1 ne peut interdire que les formes pharmaceutiques orales d'une spécialité générique susceptible d'être substituée à cette spécialité en application de l'article L. 5125-23 présentent une apparence et une texture identiques ou similaires.

### La présence d'excipients à effets notoires

Les excipients sont des substances sans aucune activité pharmacologique. Toutefois, dans de rares cas, certains excipients sont la cause d'une mauvaise tolérance chez des patients sensibles (souvent allergiques ou présentant un syndrome d'intolérance particulier).

Dans ce cas, l'excipient est considéré comme un excipient à effet notoire.

L'article R.5121-1 8° du CSP indique que l'on entend par excipient à effet notoire tout excipient dont la présence peut nécessiter des précautions d'emploi pour certaines catégories particulières de patients.



Ces excipients sont bien identifiés et listés dans une ligne directrice européenne<sup>[31]</sup>.

Ainsi l'amidon de blé est contre-indiqué en cas d'allergie au gluten, l'aspartam est une source de phénylalanine et donc contre-indiqué chez les personnes souffrant de phénylcétonurie, ou l'huile d'arachide est contre-indiquée en cas d'allergie à l'arachide (risque d'urticaire, choc anaphylactique).

**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.**

Si en pratique, peu de personnes sont sensibles à ce type d'excipients, ils doivent néanmoins, absolument être pris en compte lors de la substitution :

- ◆ pour la substitution d'une spécialité ne contenant pas d'excipient à effet notoire, il est recommandé de choisir une spécialité 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 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.

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

Par ailleurs ces excipients à effets notoires sont signalés au patient dans la notice du médicament et dans certains cas sur son emballage.

## Les génériques ne sont pas testés chez les malades

Une étude de bioéquivalence permet de comparer deux formulations pharmaceutiques (une formulation Test par rapport à la formulation Référence). Il s'agit d'un test biopharmaceutique où l'homme est utilisé comme modèle pour démontrer la bioéquivalence. L'essai de bioéquivalence n'a pas pour but d'établir une démonstration d'efficacité/tolérance de la nouvelle formulation. Une fois la bioéquivalence établie chez le volontaire sain, ce résultat est étendu à toute la population (y compris les malades).

Supposons qu'une étude de bioéquivalence soit menée chez des patients malades, et que la bioéquivalence entre les deux formulations Test et Référence n'est pas démontrée. Cette absence de bioéquivalence peut être liée à la formulation (c'est-à-dire que les deux formulations Test et Référence ne sont pas réellement bioéquivalentes) mais peut aussi être liée à la variabilité des états physiopathologiques des malades inclus dans l'étude. Dans ce dernier cas, les formulations peuvent être bioéquivalentes mais des facteurs externes (tels que l'état de santé des malades) n'ont pas permis d'établir la bioéquivalence. C'est la raison pour laquelle les études de bioéquivalence sont menées dans des conditions bien standardisées et où les biais sont limités (par exemple volontaire sain et non malade) de façon à ce que, lorsqu'une bio-inéquivalence est démontrée, celle-ci ne soit imputée qu'à la formulation et non pas à d'autres facteurs externes.

Pour cette raison, le choix de volontaires sains plutôt que de patients pour tester une bioéquivalence est justifié.

[31] Il s'agit du Guideline « Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use ».



## Les génériques sont fabriqués à l'étranger

Du fait de la mondialisation, déjà évoquée précédemment, les médicaments génériques, comme les médicaments princeps, sont fabriqués aussi en pays tiers, c'est-à-dire en dehors de la France et de l'Union européenne. Ces fabrications de médicaments doivent être effectuées dans les mêmes conditions et selon les mêmes textes de référence (Bonnes Pratiques de Fabrication).

Des inspections, concertées entre Autorités européennes, sont mises en place périodiquement pour s'en assurer.

## Conclusion

Dans un contexte de nécessaire rationalisation des dépenses de santé, le développement des médicaments génériques constitue, par les économies qu'il génère à qualité de soins égale, une source de financement de l'innovation thérapeutique et permet d'améliorer l'accès aux meilleurs traitements.

Les cadres réglementaires et juridiques tant sur le plan national qu'euro-péen constituent un facteur favorable au médicament générique et lèvent les nombreux obstacles qui empêchaient son développement.

Comme pour tout médicament, le générique doit faire l'objet avant sa commercialisation d'une autorisation de mise sur le marché délivrée par l'ANSM.

L'AMM des médicaments génériques repose sur la même méthode d'évaluation que celle appliquée à l'ensemble des médicaments. En conséquence, la demande d'AMM des médicaments génériques doit être documentée par toutes les données qui permettent d'évaluer et de garantir leur qualité, leur efficacité et leur sécurité d'emploi.

Ainsi, le dossier d'AMM des génériques doit réunir tous les éléments permettant de justifier de la qualité de ces médicaments, la reproductibilité de cette qualité d'un lot à l'autre et son maintien tout au long de la durée de vie de ces lots. De même, le critère d'efficacité et de sécurité sera essentiellement documenté par la démonstration de la bioéquivalence des médicaments génériques à la spécialité de référence.

Les garanties de qualité, de sécurité et d'efficacité sur les médicaments génériques sont exigées non seulement lors de l'octroi de l'AMM mais également au cours de la vie de ces produits. Tout changement du contenu de l'AMM doit en effet être préalablement autorisé par l'ANSM sur la base d'un dossier technique argumenté.

Par ailleurs, comme pour tous les médicaments, les génériques font l'objet d'un suivi après leur mise sur le marché. Cette surveillance se poursuit par plusieurs actions de l'ANSM :

- ◆ la réalisation d'inspections sur les lieux de développement, de fabrication et d'exploitation permettant de vérifier le respect des bonnes pratiques de fabrication, les conditions de réalisation des études de bioéquivalence, les obligations de pharmacovigilance, la conformité des dossiers de lots et le respect du contenu du dossier d'AMM ;

- ◆ le contrôle en laboratoire des médicaments génériques disponibles sur le marché afin de vérifier la qualité des principes actifs, les performances pharmaceutiques des produits finis et leur conformité à leurs spécifications ;
- ◆ la pharmacovigilance : par le recueil et l'analyse des effets indésirables ainsi que l'évaluation des PSUR et des systèmes de gestion de risques des produits permettant de prendre des mesures appropriées pour assurer la sécurité d'emploi des médicaments (princeps et génériques) et réduire le risque lié à leur utilisation.

Enfin les communications, les mises en gardes et les recommandations publiées par l'ANSM participent à améliorer le bon usage des médicaments génériques.

Ce rapport s'est attaché à répondre aux principales questions que se posent les prescripteurs et les patients concernant notamment la bioéquivalence, la qualité et la sécurité des médicaments génériques. Il explique comment ces médicaments sont évalués, autorisés et suivis par l'ANSM, au même titre que les médicaments princeps.

Des progrès devront encore être réalisés et des mesures nouvelles mises en place pour que l'augmentation de la part de ces médicaments dans le marché pharmaceutique se poursuive.

Dans le contexte de la mondialisation, le suivi des médicaments génériques s'inscrit dans une politique de coopération avec les autres autorités compétentes européennes et internationales, notamment sur le plan de l'inspection des sites de fabrication des principes actifs et les sites de réalisation des études de bioéquivalence dans les pays tiers.

Dans ses différents domaines d'action, l'ANSM reste mobilisée pour garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments génériques et a dédié à ces produits, à l'occasion de sa récente réorganisation, une direction à part entière.



## Annexes

### Article L512I-I du Code de la santé publique+

On entend par :

5° a) Sans préjudice des articles L. 611-2 et suivants du code de la propriété intellectuelle, spécialité générique d'une spécialité de référence, 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. Une spécialité ne peut être qualifiée de spécialité de référence que si son autorisation de mise sur le marché a été délivrée au vu d'un dossier comportant, dans des conditions fixées par voie réglementaire, l'ensemble des données nécessaires et suffisantes à elles seules pour son évaluation. Pour l'application du présent alinéa, 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.



### Article L512I-I du Code de la santé publique

On entend par :

15° Sans préjudice des articles L. 611-2 et suivants du code de la propriété intellectuelle, médicament biologique similaire, tout médicament biologique de même composition qualitative et quantitative en substance active et de même forme pharmaceutique qu'un médicament biologique de référence mais qui ne remplit pas les conditions prévues au a du 5° du présent article pour être regardé comme une spécialité générique en raison de différences liées notamment à la variabilité de la matière première ou aux procédés de fabrication et nécessitant que soient produites des données précliniques et cliniques supplémentaires dans des conditions déterminées par voie réglementaire.



### Article R. 512I-28 du code de la santé publique :

Par dérogation au 2° de l'article R. 512I-25, pour les médicaments mentionnés au présent article, le dossier joint à la demande d'autorisation de mise sur le marché est constitué dans les conditions suivantes : [...]

4° Lorsque la demande porte sur un médicament de même composition qualitative et quantitative en substances actives et de même forme pharmaceutique qu'un médicament autorisé, dont le titulaire a consenti à ce qu'il soit fait recours à la documentation pharmaceutique, préclinique et clinique figurant au dossier de ce médicament, le dossier fourni à l'appui de la demande comporte une duplication du dossier pharmaceutique du médicament autorisé.

## Article L5121-I du Code de la santé publique

On entend par :

5°b) Groupe générique, le regroupement d'une spécialité de référence et des spécialités qui en sont génériques. Toutefois, une spécialité remplissant les conditions pour être une spécialité de référence, qui présente la même composition qualitative en substance active, la même composition quantitative en substance active ou, à défaut, une fraction thérapeutique active identique dans les limites prévues à l'annexe I de la directive 2001 / 83 / CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, et la même forme pharmaceutique qu'une spécialité de référence d'un groupe générique déjà existant, et dont la bioéquivalence avec cette spécialité est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées, peut aussi figurer dans ce groupe générique, à condition que ces deux spécialités soient considérées comme relevant d'une même autorisation de mise sur le marché globale, définie par voie réglementaire et qu'elles ne présentent pas de propriétés sensiblement différentes au regard de la sécurité ou de l'efficacité. En l'absence de spécialité de référence, un groupe générique peut être constitué de spécialités ayant la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et dont les caractéristiques en termes de sécurité et d'efficacité sont équivalentes. Pour l'application du présent b, sont inscrites au répertoire des groupes génériques les spécialités qui se présentent sous une forme pharmaceutique orale à libération modifiée différente de celle de la spécialité de référence, à condition que ces spécialités et la spécialité de référence appartiennent à la même catégorie de forme pharmaceutique à libération modifiée et qu'elles ne présentent pas de propriétés sensiblement différentes au regard de la sécurité ou de l'efficacité.

## Extrait du répertoire

Dénomination commune : Amoxicilline <sup>[32]</sup>

Voie orale

I. Groupes génériques Clamoxyl

Groupe générique : Amoxicilline 1 g – Clamoxyl 1 g, comprimé dispersible.

	Spécialités pharmaceutiques	Excipients à effet notable
R	Clamoxyl 1 g, comprimé dispersible, laboratoire Glaxosmithkline.	Aspartam.
G	Amodex 1 g, comprimé dispersible, Bouchara Recordati, laboratoires Bouchara Recordati (exploitant).	Aspartam.
G	Amoxicilline Alter 1 g, comprimé dispersible, laboratoires Alter.	Lactose, sodium.
G	Amoxicilline Arrow 1 g, comprimé pelliculé dispersible, Arrow Génériques.	Aspartam, sorbitol.

[32] Exemple de l'annexe I en vigueur de la décision du 12 mars 2012 modifiée, portant inscription au répertoire des groupes génériques mentionné à l'article R.5121-I du CSP

## Article R5121-5 du Code de la santé publique

En vue de leur inscription au répertoire des groupes génériques mentionné à l'article L. 5121-10, les spécialités génériques sont identifiées par une décision de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé mentionnant la spécialité de référence correspondante. Cette décision peut, le cas échéant, préciser que la substitution de la spécialité de référence par la spécialité générique peut entraîner un risque particulier pour la santé de certains patients dans certaines conditions d'utilisation. Elle est notifiée au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché délivrée pour cette spécialité générique. Ces dispositions sont également applicables aux médicaments mentionnés au 4° de l'article R. 5121-28.

Le directeur général de l'agence informe, dans un délai d'un mois, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de la spécialité de référence de la délivrance d'une autorisation de mise sur le marché pour une spécialité générique. A l'issue d'un délai de soixante jours suivant cette information, le directeur général de l'agence procède à l'inscription de la spécialité générique au répertoire des groupes génériques.

La décision d'identification d'une spécialité générique dont l'autorisation de mise sur le marché est suspendue ou supprimée par le directeur général de l'agence est suspendue ou supprimée.

## Répertoire des groupes génériques : mise en garde groupes fentanyl

Le fentanyl est un antalgique opioïde puissant à marge thérapeutique étroite.

Comme indiqué à la rubrique « mises en garde spéciales et précautions d'emploi » dans le résumé des caractéristiques des produits (RCP), il est rappelé que :

- ◆ des augmentations importantes de la température corporelle sont susceptibles d'accélérer l'absorption du fentanyl. C'est pourquoi, les patients fébriles doivent être surveillés, à la recherche d'éventuels effets indésirables des opioïdes ;
- ◆ les patients âgés et les enfants (de 2 à 16 ans) risquent d'être plus sensibles à la substance active.

Compte-tenu des variations inter-individuelles qui pourraient survenir chez certains patients âgés ou certains enfants et afin de prévenir tout risque de surdosage ou de sous-dosage, une surveillance attentive du patient en cours de traitement est particulièrement nécessaire en cas de changement de spécialité à base de fentanyl (spécialité de référence par spécialité générique, spécialité générique par spécialité de référence ou spécialité générique par spécialité générique).

## Répertoire des groupes génériques : mise en garde groupes génériques lévothyroxine

La lévothyroxine sodique est une hormone thyroïdienne de synthèse à marge thérapeutique étroite (ou substance dite « à dose critique »).

La bioéquivalence entre les spécialités génériques à base de lévothyroxine et la spécialité de référence a été démontrée sur la base d'un intervalle d'équivalence resserré à 90-111% pour l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques mesurées entre 0 et 48 heures après la prise. Cependant, l'ajustement posologique de ce traitement au long cours est individuel et nécessite un contrôle clinique et biologique attentif, l'équilibre

thyroïdien du patient pouvant être sensible à de très faibles variations de dose. En effet, l'ajustement de la posologie nécessite chez certains patients des paliers d'adaptation de 12,5 µg.

Compte tenu des variations de l'exposition qui pourraient survenir lors de changement de spécialités à base de lévothyroxine chez certains patients à risque au sein des catégories suivantes : en particulier chez les patients traités pour cancer thyroïdien, mais également ceux atteints de troubles cardio-vasculaires (insuffisance cardiaque ou coronarienne, troubles du rythme), femmes enceintes, enfants, sujets âgés, ainsi que dans certaines situations où l'équilibre thérapeutique a été particulièrement difficile à établir, et afin de prévenir tout risque de surdosage ou de sous-dosage, une surveillance est nécessaire en cas de changement entre deux spécialités à base de lévothyroxine : spécialité de référence vers spécialité générique, spécialité générique vers spécialité de référence ou spécialité générique vers une autre spécialité générique.

Chez ces patients à risque, le maintien de l'équilibre thérapeutique doit être confirmé par une évaluation clinique, voire biologique si nécessaire (par un contrôle de la TSH réalisé entre 6 et 8 semaines après la substitution, hormis le cas de la femme enceinte où les modalités de surveillance sont à adapter en fonction de l'évolution de la pathologie thyroïdienne et en fonction du terme de la grossesse).



### Article L5125-23 du Code de la santé publique

Le pharmacien ne peut délivrer un médicament ou produit autre que celui qui a été prescrit, ou ayant une dénomination commune différente de la dénomination commune prescrite, qu'avec l'accord exprès et préalable du prescripteur, sauf en cas d'urgence et dans l'intérêt du patient.

Si la prescription libellée en dénomination commune peut être respectée par la délivrance d'une spécialité figurant dans un groupe générique mentionné au 5° de l'article L. 5121-1, le pharmacien délivre une spécialité appartenant à ce groupe dans le respect des dispositions de l'article L. 162-16 du code de la sécurité sociale.

Par dérogation aux dispositions du premier alinéa, il peut délivrer par substitution à la spécialité prescrite une spécialité du même groupe générique à condition que le prescripteur n'ait pas exclu cette possibilité, pour des raisons particulières tenant au patient, par une mention expresse portée sur la prescription sous forme exclusivement manuscrite, et sous réserve, en ce qui concerne les spécialités figurant sur la liste mentionnée au premier alinéa de l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale, que cette substitution s'effectue dans les conditions prévues par l'article L. 162-16 de ce code.

Lorsque le pharmacien délivre par substitution à la spécialité prescrite une spécialité du même groupe générique, il doit inscrire le nom de la spécialité qu'il a délivrée. Il en est de même lorsque le pharmacien délivre une spécialité au vu d'une prescription libellée en dénomination commune.

La prescription libellée en dénomination commune est obligatoire pour les spécialités figurant dans un groupe générique mentionné au 5° de l'article L. 5121-1.

Lorsqu'un traitement est prescrit pour une durée d'au moins trois mois, y compris au moyen du renouvellement multiple d'un traitement mensuel, et qu'un grand conditionnement est disponible pour le médicament concerné ou pour sa forme générique, le pharmacien doit délivrer ledit conditionnement.



# Préambule du répertoire

## Recommandations pour l'utilisation du répertoire des groupes génériques

### 1. Dans le cadre de la prescription en dénomination commune

*Conformément aux dispositions de l'article R. 5121-8 du code de la santé publique, les mentions qui doivent, en application de l'article R. 5125-55, figurer dans une prescription libellée en dénomination commune (principe actif du médicament désigné par sa dénomination commune, dosage en principe actif, voie d'administration et forme pharmaceutique) sont surlignées dans le répertoire à l'attention des prescripteurs.*

### 2. Dans le cadre de la substitution

Les spécialités figurant au répertoire sont classées par groupe générique. Chaque groupe comprend la spécialité de référence (identifiée par la lettre «R») **et ses génériques (identifiés par la lettre «G»), et ses autres spécialités substituables (identifiées par la lettre «S »).**

Le droit de substitution peut s'exercer au sein d'un même groupe entre spécialité de référence et spécialité générique/**substituable** ainsi qu'entre une spécialité générique/substituable et une autre.

Certaines spécialités contiennent un ou plusieurs excipients dits à effet notoire. Ces excipients sont mentionnés dans le répertoire des groupes génériques.

On entend par excipient à effet notoire tout excipient dont la présence peut nécessiter des précautions d'emploi pour certaines catégories particulières de patients.

En conséquence, afin de garantir le meilleur niveau de sécurité, il est utile de prendre en compte les excipients à effet notoire, lors de la substitution :

- ◆ pour la substitution d'une spécialité ne contenant pas d'excipient à effet notoire, il est recommandé de choisir une spécialité 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/**substituable** contenant le ou les même(s) excipient(s) à effet notoire ou une spécialité générique/**substituable** partiellement ou totalement dépourvue de ces excipients à effet notoire.

Cependant, la substitution par une spécialité générique/**substituable** contenant un ou plusieurs excipients à effet notoire que ne présente pas la spécialité prescrite est possible lorsqu'après l'interrogation il apparaît que l'utilisateur ne présente pas le risque de survenue d'effets liés à ces excipients à effet notoire.

Pour faciliter cette vérification, il est joint en annexe une liste des excipients à effet notoire qui précise pour chaque excipient à effet notoire la nature des effets pouvant survenir et les conditions de survenue.

### Contrôle en laboratoire des spécialités du répertoire des génériques par l'Agence – Bilan quantitatif 2007 – 2011.

		2007	2008	2009	2010	2011	TOTAL
Spécialités « génériques »	CF*	183	216	136	140	163	838
	NC**	7	4	7	5	5	28 (3,2%)
Sous-total spécialités génériques		190	220	143	145	168	866
Spécialités « références »	CF	51	48	30	24	42	195
	NC	1	/	/	2	1	4 (2,0 %)
Sous-total spécialités « références »		52	48	30	26	43	199
Total Contrôles "enquêtes"		242 254 lots	268 269 lots	173 184 lots	171 172 lots	211 231 lots	1 065 1 110 lots
Spécialités du répertoire analysées en « urgence »	CF	10	22	5	4	5	46
	NC	/	2	1	1	/	4
Total Contrôles « urgences »		10 17 lots	24 58 lots	6 16 lots	5 23 lots	5 14 lots	50 128 lots
Total général Contrôle spécialités du répertoire		252 271 lots	292 327 lots	179 200 lots	176 195 lots	216 245 lots	1 115 1 238 lots

### Surveillance de marché des spécialités du répertoire des génériques, contrôle de qualité des matières premières – Bilan quantitatif 2007-2011.

		2007	2008	2009	2010	2011	TOTAL
Matières premières "génériques"	CF	161	153	110	107	69	600
	NC	7	11	1	4	3	26 (4,2%)
Total matières premières génériques		168	164	111	111	72	626
Nombre de familles analysées		15	12	12	13	6	58

Familles analysées :

Alendronate monosodique, Alfuzosine HCl, Ambroxol HCl, Amlodipine besilate, Aténolol, Buprénorphine HCl, Carvedilol, Céfradine, Cefotaxime pentahydrate, Ciprofloxacine HCl, Clarithromycine, Clopidogrel hydrogénosulfate/bésilate/HCl, Diacéérine, Désogestrel, Doxorubicine HCl, Doxycycline hyclate, Epirubicine HCl, Ethinylestradiol, Finastéride, Flécaïnide acétate, Fluconazole (2), Flumazénil, Fluoxétine HCl, Fluvastatine sodique, Fosfomycine trométamol, Fosinopril, Gabapentine, Gemcitabine HCl, Glimépiride, Ibuprofène, Ipratropium bromure, Lansoprazole, Loratidine, Miansérine HCl, Meloxicam, Minoxidil, Mirtazapine, Moxonidine, Ondansétron HCl dihydrate, Oxaliplatine, Oxybutinine HCl, Pantoprazole sodique, Paroxétine HCl (2), Pentoxifylline, Pravastatine sodique, Prednisone, Propylène glycol, Ramipril, Rilménidine dihydrogénosulfate, Rispéridone, Salbutamol sulfate, Simvastatine, Tamoxifène citrate, Terbinafine HCl, Trandolapril, Venlafaxine HCl.

\*CF : conforme

\*\*NC : non conforme





## Actions et recommandations de l'Agence sur certaines catégories de génériques

### « Point d'information sur les actions de l'Afssaps concernant les génériques d'antibiotiques par voie injectable »

*Saint Denis, le 24.01.2012*

A] Pourquoi un point d'information sur les génériques d'antibiotiques par voie injectable?

B] Qu'est-ce qu'un médicament générique et à quelles exigences doit il répondre?

C] Quel est le marché du médicament générique en France ?

D] Quelles sont les actions réalisées/en cours vis-à-vis des inquiétudes soulevées sur les génériques d'antibiotiques par voie injectable?

E] Quelles actions complémentaires sont envisagées pour les génériques d'antibiotiques par voie injectable

F] Qu'en est-il des génériques d'antibiotiques par voie orale ?

G] Conclusion générale

## A] Pourquoi un point d'information sur les génériques d'antibiotiques par voie injectable ?

L'Agence a été confrontée à des problématiques récentes sur des génériques d'antibiotiques par voie injectable pour deux substances actives. Il s'agit de la vancomycine et de la teicoplanine, deux antibiotiques de la famille des glycopeptides. Ces deux antibiotiques se caractérisent tous deux par leur obtention par voie de fermentation; de plus la teicoplanine possède une composition comportant des sous-composants.

Un article sur des génériques de vancomycine (Nesga O., Agudelo M., Salazar B.E., Rodriguez C.A., Zuluaga R.F. GRIPE. 2010 Generic vancomycin products fail in vivo despite being pharmaceutical equivalents of the innovator. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* (AAC).54 (8): 3271-3279) a suscité des interrogations dans la mesure où il concluait à des différences d'activité antibactérienne importantes entre les génériques de vancomycine et une spécialité de référence. Cette étude a été menée sur un modèle animal d'infection expérimentale de cuisse de souris. Les génériques testés sur ce modèle ne sont pas des génériques français.

De plus, la soumission de dossiers de génériques de teicoplanine selon différentes procédures, a fait émerger la nécessité d'un consensus scientifique sur le niveau d'exigence à imposer, compte tenu que non seulement la teicoplanine est produite par voie de fermentation (difficulté de garantir la reproductibilité entre producteurs) mais également sa structure chimique est complexe, elle comporte six sous-composants.

La teneur de chaque sous-composant de la substance active doit se trouver dans des limites (telles que définies par la Pharmacopée européenne). Cependant, compte tenu du nombre de sous-composants et des limites définies, il est apparu qu'un différentiel d'activité antibactérienne entre les génériques et la spécialité de référence ne pouvait être écarté.

Enfin, les auteurs d'un certain nombre de publications<sup>(33)</sup> interpellent les autorités de santé sur le niveau d'exigence pour sous-tendre l'AMM de génériques d'antibiotiques par voie injectable, dans la mesure où les dossiers de demande d'AMM sont exemptés d'études de bioéquivalence, contrairement aux génériques par voie orale tel qu'explicité ci-après.

Cependant, les publications ne comportent pas les données de qualité pharmaceutique nécessaires à interpréter les signaux d'une non similarité entre générique et produit de référence soulevés par les auteurs.

Bien que ces publications ne puissent de par leurs limites caractériser un signal d'une non similarité entre génériques et produits de référence, il est apparu néanmoins que ces publications portaient sur certains antibiotiques présentant des caractéristiques particulières. A ce titre il est admis que les antibiotiques obtenus par procédé de fermentation à partir d'un microorganisme présentent, de façon générale, des compositions moins bien définies que les produits obtenus par synthèse chimique.

## B] Qu'est-ce qu'un médicament générique et à quelles exigences doit il répondre?

### Définition d'un médicament générique :

Le Code de la Santé Publique [article L. 5121-1 5° a)] définit la spécialité générique comme ayant 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 appropriées de biodisponibilité (cf ci-après cas particulier des génériques par voie injectable). Il découle de la définition du médicament générique que la composition en excipients peut être différente entre générique et référence.

(33) Notamment : Nesga O et al, AAC.54 (8): 3271-3279 ;  
Fujimura S et al, J Infect Chemother, 2011 ; 17(1) : 30-33

### **Exigences pour l'AMM d'une spécialité générique**

Comme pour tout médicament, un médicament générique doit faire l'objet, avant sa commercialisation, d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) délivrée par l'ANSM au terme d'une évaluation de données permettant de garantir la qualité pharmaceutique, l'efficacité et la sécurité d'emploi.

Le dossier pharmaceutique générique doit réunir tous les éléments permettant de justifier de la qualité du médicament (origine et spécifications des matières premières, méthodes de fabrication et de contrôle du produit fini), la reproductibilité de cette qualité d'un lot à l'autre (validation des méthodes de fabrication et de contrôle) et le maintien de cette qualité au cours du temps (études de stabilité). En outre, le dossier pharmaceutique du médicament générique doit justifier de la similarité du médicament générique à la spécialité de référence (par des études comparatives des compositions, des caractéristiques physico-chimiques, et pharmacotechniques). Les critères de pureté des matières premières et les méthodes d'analyses à utiliser pour en assurer leur contrôle sont définis par la Pharmacopée sous forme de monographies. Le rôle de la Pharmacopée est de participer à la protection de la santé publique en élaborant des spécifications communes et reconnues pour les matières premières à usage pharmaceutique. La Pharmacopée constitue un référentiel scientifique opposable régulièrement mis à jour.

Les dossiers pharmaceutiques des spécialités génériques sont soumis aux mêmes degrés d'exigences et de précisions que ceux des spécialités de référence.

Si pour une spécialité de référence, le dossier d'AMM doit être « complet » (article R. 5121-25 du Code de la Santé Publique), comprenant notamment les données chimiques, pharmaceutiques et biologiques ainsi que les résultats des essais précliniques et cliniques, le dossier d'AMM d'une spécialité générique peut être « abrégé ».

En effet, en tenant compte de l'identité de la composition en substance active et de la forme pharmaceutique du générique par rapport de la spécialité de référence (définition du générique), le demandeur d'AMM d'un générique peut s'exonérer, par dérogation prévue par le Code la Santé Publique (article R. 5121-28 1°) de la présentation d'un dossier « complet », sur la base de la soumission d'une étude de bioéquivalence permettant de prédire une même efficacité et la sécurité d'emploi en sus du dossier pharmaceutique décrit ci-dessus, du générique par rapport à la spécialité de référence.

Les modalités de l'étude de bioéquivalence sont précisément décrites dans la ligne directrice CPMP/EWP/QWP/1401/98 révisée en date du 20 janvier 2010 intitulée « Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence », de l'Agence européenne des médicaments.

### **Cas particulier du générique d'une spécialité de référence administrée par voie injectable**

Selon le Code de la Santé Publique (article R.5121-29 2°), aucune étude de bioéquivalence n'est requise pour une spécialité injectable administrée par voie IV sous forme d'une solution aqueuse lorsque la substance active est identique à celle de la spécialité de référence.

Pour les médicaments injectables, les garanties de la similarité du médicament générique au médicament de référence sont apportées par des études comparatives des compositions, des caractéristiques physico-chimiques et pharmacotechniques avec la spécialité de référence. En effet, après administration, contrairement aux formes orales solides (comprimé, gélule), les médicaments injectables ne peuvent pas subir de dégradation avant d'atteindre leur cible et n'ont pas à libérer la substance active à partir de la forme pharmaceutique. Deux médicaments, équivalents en termes de composition et de caractéristiques physico-chimiques, offriront par conséquent une mise à disposition équivalente de la substance active dans l'organisme.

Les garanties sur les médicaments génériques sont exigées non seulement lors de l'octroi de leur AMM mais également au cours de la vie de ces produits. Tout changement du contenu de l'AMM (fournisseur de substance active, procédé ou lieu de fabrication, taux d'impuretés...) doit en effet être préalablement autorisé par l'ANSM sur la base d'un dossier technique argumenté déposé par le titulaire de l'AMM.

### C] Quel est le marché du médicament générique en France ?

En juin 2011, l'Agence a publié un rapport portant sur l'évolution de la consommation d'antibiotiques en France depuis 10 ans. Selon ce rapport il apparaît qu'à l'hôpital, 39% des antibiotiques utilisés sont des médicaments injectables, parmi lesquels 76,6% sont des génériques. Environ 230 présentations d'antibiotiques injectables étaient commercialisées en France en 2010, correspondant à 50 substances actives différentes. Les antibiotiques injectables les plus consommés à l'hôpital sont les médicaments à base d'amoxicilline seule (15,3%), d'amoxicilline et acide clavulanique (14,8%), de ceftriaxone (14,0%), de céfazoline (6,8%) et de ciprofloxacine (5,6%). Ces cinq substances ont des génériques commercialisés en France.

En ville, l'utilisation des formes injectables est faible, ne représentant que 6,5% des antibiotiques consommés. Environ 100 présentations étaient commercialisées en 2010, correspondant à 20 substances actives différentes.

Les antibiotiques injectables les plus consommés en ville sont les médicaments à base de ceftriaxone (52,9%), d'amoxicilline et acide clavulanique (11,5%), de gentamicine (7,9%), d'oxacilline (7,4%) et de nétilmicine (7,2%). Il n'existe pas de générique de la nétilmicine autorisé en France.

En ce qui concerne les antibiotiques par voie orale, les plus consommés à l'hôpital comme à la ville sont les médicaments à base d'amoxicilline seule (48,1% à l'hôpital et 30,1% en ville) et amoxicilline et acide clavulanique (12,5% à l'hôpital et 23,5% en ville). Ces substances ont des génériques commercialisés en France.

### D] Quelles sont les actions réalisées/en cours vis-à-vis des inquiétudes soulevées sur les génériques d'antibiotiques par voie injectable?

#### Requête pharmacovigilance

Compte tenu des doutes soulevés par la littérature sur la similarité entre génériques et substance de référence pour les antibiotiques par voie injectable pour lesquels il n'est pas demandé d'étude de bioéquivalence, et notamment pour vancomycine, il a été effectué une interrogation de la base nationale de pharmacovigilance. Cette interrogation a été réalisée pour la vancomycine et l'autre substance de la famille des glycopeptides, la teicoplanine issue également de fermentation et caractérisée par une complexité de sa composition avec l'existence de plusieurs sous-composants. Cette recherche a permis d'identifier les cas déclarés aux centres régionaux de pharmacovigilance dans lesquels la vancomycine ou la teicoplanine étaient considérées comme des médicaments « suspects » ou suspectés d'interaction (selon la méthode d'imputabilité OMS) ; elle a fait appel à la requête standardisée (SMQ) du dictionnaire MedDRA « Manque d'efficacité/effet ».

Au 3 octobre 2011, 2 cas de « taux médicamenteux diminué » ou de « réponse thérapeutique diminuée » ont été retrouvés pour chacune des substances. Les 2 notifications relatives à la vancomycine rapportent une suspicion d'interaction physicochimique avec d'autres médicaments administrés dans la même tubulure. Quant aux 2 cas concernant la teicoplanine, ils ne concernent pas un manque d'efficacité de la teicoplanine mais une réponse thérapeutique diminuée pour des médicaments associés.

En complétant cette interrogation de la base nationale avec une requête s'appuyant sur des termes plus larges en relation avec l'efficacité, aucun cas supplémentaire d'inefficacité potentielle d'un générique de vancomycine n'a été retrouvé. Il est à noter qu'aucun générique de téicoplanine n'est commercialisé en France.

Enfin, une interrogation de la base européenne de pharmacovigilance « Eudravigilance » a également été réalisée pour ces deux principes actifs vancomycine et téicoplanine. Comme pour la base nationale, elle a fait appel à la requête standardisée (SMQ) du dictionnaire MedDRA « Manque d'efficacité/effet ».

Aucun cas d'inefficacité n'a été identifié pour un générique de téicoplanine.

Quant à la vancomycine, Il cas d'inefficacité ont été retrouvés. Cependant le niveau d'information disponible sur ces cas ne permet pas de conclure à un lien entre générique et efficacité insuffisante.

Par conséquent, les données de pharmacovigilance ne sont pas de nature à renforcer les doutes soulevés par la littérature sur une différence d'efficacité entre générique et produit de référence.

Ces requêtes ont été réalisées pour l'exhaustivité de la démarche d'exploration d'un signal issu de la littérature, cependant il est admis que les bases nationale et européenne de pharmacovigilance n'apparaissent pas être l'outil adapté à la détection d'une efficacité réduite ou absente des génériques d'antibiotiques, liée à des problèmes de qualité pharmaceutique. L'absence de signal de pharmacovigilance issu des bases de données de pharmacovigilance avec un antibiotique princeps ou générique ne signifie pas absence de problème d'efficacité.

En effet, les inefficacités, quelles qu'en soient les origines (résistance bactérienne, qualité d'un générique) sont habituellement peu ou pas déclarées par les professionnels de santé. Les résultats obtenus ne sont donc ni exhaustifs ni comparatifs.

D'autre part, il existe des difficultés liées à la constitution de la requête. La difficulté réside dans l'identification exhaustive de tous les termes préférentiels à choisir parmi l'ensemble du dictionnaire MedDRA (plus de 60 000 termes au plus bas niveau). Enfin, le fait que certains antibiotiques disposent de plusieurs formes pharmaceutiques (injectable, orale, ophtalmique, locale...) augmente également le risque de ne pas sélectionner ou d'inclure à tort des cas qui correspondraient à des erreurs de codage.

### **Vancomycine et modèle expérimental**

Comme énoncé dans le chapitre introductif de ce document, des auteurs colombiens (Nesga O., AAC.54 (8): 3271-3279) d'une étude sur modèle animal ont mis en évidence une activité antibactérienne dégradée de génériques de vancomycine par rapport à une spécialité de référence. Les génériques testés dans le modèle expérimental des auteurs colombiens ne sont pas commercialisés en France.

Cependant, au vu de ces observations, des caractéristiques de la substance et des normes de la vancomycine à la Pharmacopée européenne, il a été jugé nécessaire de reproduire le type d'expérimentation avec les génériques commercialisés en France pour s'assurer d'une activité antibactérienne comparable entre ces génériques et une spécialité de référence.

Le conseil scientifique de l'Agence s'est prononcé favorablement le 12 octobre 2011 sur l'octroi de subvention pour la réalisation d'une étude sur modèle d'endocardite de lapin qui comparera l'activité antibactérienne des génériques de Vancomycine commercialisés en France par rapport à une vancomycine de référence.

Cette étude, dont la durée totale (réalisation+analyse) est estimée à un an, sera mise en place courant de l'année 2012.



### Teicoplanine et démarche européenne

Compte tenu du procédé de fabrication et de la composition de la teicoplanine, il est difficile de garantir la similarité des substances obtenues entre producteurs. En septembre 2011, l'Agence a soumis une demande d'arbitrage (Article 5 (3)) au Comité des Spécialités Pharmaceutiques (CHMP) de l'Agence européenne (EMA) afin d'adopter une position scientifique vis-à-vis des spécifications Pharmacopée et de juger de la nécessité d'exigences complémentaires (au delà du seul dossier pharmaceutique actuellement requis comme pour tout générique injectable) pour démontrer la similarité des génériques de teicoplanine avec le Princeps. Ce sujet est en cours d'analyse au plan européen.

### E] Quelles actions complémentaires sont envisagées pour les génériques d'antibiotiques par voie injectable?

Les antibiotiques obtenus par procédé de fermentation à partir d'un microorganisme (liste<sup>[34]</sup>) présentent, de façon générale, des compositions moins bien définies que les produits obtenus par synthèse chimique. Parmi ces antibiotiques, certains peuvent se présenter sous forme de mélanges de composants présentant des spécifications pouvant être larges et/ou peuvent se caractériser par un profil d'impuretés assez important.

Pour les antibiotiques issus de fermentation et présentant un mélange de sous composants (liste), compte tenu des larges spécifications des sous composants, et de l'exonération de l'étude de bioéquivalence pour les produits injectables (réglementation européenne sur les génériques), la similarité entre les génériques et le princeps ne peut être toujours établie au vu d'un dossier générique standard uniquement. Des exigences complémentaires pourraient être requises. L'article 5<sup>[34]</sup> au niveau européen sur la teicoplanine devrait aboutir à une doctrine relative à ce type d'antibiotique.

En parallèle des actions en cours visant à conclure sur la nécessité d'exigence complémentaire de similarité entre le générique et le princeps par voie injectable, pour certains antibiotiques, l'Agence envisage de mettre en place un programme d'inspection et de prélèvement pour 2012 dont les modalités sont en cours d'élaboration.

#### Réflexion sur l'intérêt d'une étude pharmaco-épidémiologique :

Plusieurs difficultés sont anticipées dans la réalisation et l'interprétation d'une étude pharmaco-épidémiologique pour détecter un éventuel différentiel d'efficacité entre un générique et un produit de référence.

Notamment,

- ◆ en ce qui concerne le choix de l'antibiotique : il est nécessaire de disposer d'un antibiotique issu de fermentation et avec sous composants dont à la fois la spécialité de référence correspondante et le(s) générique(s) seraient présents sur le marché français. Ceci n'est pas le cas de la vancomycine et de la teicoplanine en particulier. La gentamicine pourrait correspondre à ces critères, cependant le fait que cet aminoside soit généralement utilisé en association pourrait rendre l'interprétation difficile ou sous estimer une potentielle différence d'efficacité.
- ◆ de plus, l'évaluation du critère de jugement (efficacité clinique) nécessiterait un accès aux données cliniques pouvant soulever des difficultés particulières (dans les modalités de recueil et d'analyse).
- ◆ en ce qui concerne la population source : une étude en médecine ambulatoire permettrait d'utiliser les données de la base de l'assurance maladie, mais poserait le problème du contrôle des facteurs de confusion multiples (notamment ceux liés aux problèmes d'observance, à la pratique du médecin). Par ailleurs, le marché

[34] Acide fusidique, Benzylpénicilline, Colistine, Daptomycine, Erythromycine, Fosfomycine, Gentamicine, Lincomycine, Spectinomycine, Spiramycine, Streptomycine, Teicoplanine, Tobramycine, Vancomycine

*des antibiotiques par voie parentérale est principalement hospitalier. L'avantage de faire l'étude sur une population en milieu hospitalier serait d'observer des pathologies plus sévères. L'étude serait donc plus discriminante en termes de risque d'échec avec par conséquent une meilleure puissance. Cependant, le système d'appel à marchés des pharmacies hospitalières nécessiterait des comparaisons génériques/spécialité de référence inter établissements pour le même type de service. Le contrôle des facteurs de confusion liés à l'effet centre serait difficile (activité de l'établissement, caractéristiques des malades, infections nosocomiales).*

*Au final, compte tenu des nombreuses limites et des facteurs de confusion difficilement contrôlables, une telle étude ne pourrait être contributive.*

## F] Qu'en est-il des génériques d'antibiotiques par voie orale ?

*Comme pour tout autre générique, l'AMM d'un générique d'antibiotique par voie orale doit comporter la soumission de résultats d'étude de bioéquivalence permettant de prédire une même efficacité et tolérance par rapport à la spécialité de référence.*

*Selon la définition du médicament générique la composition en excipients peut être différente entre générique et référence, à condition bien sûr que ceci 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.*

*L'aspect du médicament (sa forme, sa couleur) ou son goût ne font pas non plus partie de la définition réglementaire de la spécialité générique. Le laboratoire qui développe un médicament générique est donc libre de choisir l'aspect de la forme pharmaceutique.*

*Parfois, il est même contraint de fabriquer un médicament d'apparence différente, lorsqu'un aspect du médicament de référence est protégé par un brevet (par exemple, la forme du comprimé ou sa couleur).*

*C'est ainsi qu'il peut être observé des différences d'acceptabilité entre un générique et une spécialité de référence.*

*L'acceptabilité est une problématique générale mais qui a d'autant plus d'acuité pour les antibiotiques au regard du possible retentissement collectif en termes de résistance bactérienne (en plus du retentissement individuel d'échec thérapeutique) d'une prise inadaptée d'antibiotiques chez l'enfant.*

*A ce titre, il importe de souligner que l'Agence a initié une réflexion sur l'acceptabilité des antibiotiques sous forme buvable en pédiatrie, les génériques étant particulièrement ciblés dans cette réflexion, la différence de composition excipiendaire pouvant altérer leur palatabilité par rapport à la spécialité de référence.*

*Cette réflexion avait été initiée suite à la mise en place d'une étude de surveillance de terrain subventionnée par l'Agence qui avait mis en évidence pour certains génériques d'antibiotiques une acceptabilité problématique. Cette réflexion prospective avait été jugée nécessaire en plus d'actions spécifiques engagées par l'Agence sur les AMM concernées.*

*En effet, les difficultés d'observance de traitements antibiotiques administrés par voie orale sous forme liquide (sirop, suspension, solution) destinés aux enfants, remettent en cause l'efficacité thérapeutique et risquent d'induire des résistances bactériennes.*

*Ces défauts d'observance de traitements peuvent être dus notamment au mauvais goût des spécialités, à des difficultés à la mise et/ou remise en suspension de ces spécialités, à des difficultés d'administration des médicaments.*

Suite à une démarche de la France sur la problématique de l'acceptabilité des antibiotiques sous forme buvable en pédiatrie, un chapitre concernant l'acceptabilité a pu être introduit dans une « guideline » européenne sur les formulations pédiatriques « Guideline on Pharmaceutical development of Medicines for Paediatric Use », précisant notamment « Evaluation of the patient acceptability of a medicine should be an integral part of the pharmaceutical development studies ». Cette « guideline » est en cours de finalisation et n'est pas spécifique aux antibiotiques.

Au delà des principes généraux, une démarche européenne a été engagée, à laquelle l'Agence est particulièrement impliquée et qui visera à préciser les modalités optimales d'investigation de l'acceptabilité des médicaments chez l'enfant.

## C] Conclusion générale

Comme pour tous les génériques de médicaments par voie injectable, les génériques d'antibiotiques par voie injectable ne font pas l'objet d'étude de bioéquivalence. Les garanties de similarité entre le générique et le produit de référence sont apportées par le dossier pharmaceutique soumis dans le cadre de l'AMM.

Le débat est ouvert sur la nécessité d'élever le niveau d'exigence pour garantir cette similarité pour certains antibiotiques ayant des caractéristiques particulières : antibiotiques obtenus par procédé de fermentation à partir d'un microorganisme et comportant plusieurs sous-composants. Il est en effet admis que ces antibiotiques présentent, de façon générale, des compositions moins bien définies que les produits obtenus par synthèse chimique.

Un certain nombre d'actions sont en cours au plan national et au plan européen pour permettre de trancher ce débat et réviser, le cas échéant, les pré-requis en vue de l'octroi d'une AMM, sur certains génériques d'antibiotiques. Toute décision sur les AMM de génériques d'antibiotiques sera nécessairement harmonisée à l'échelle européenne.

En ce qui concerne les antibiotiques par voie orale, ils font l'objet comme pour tout autre générique par voie orale de la réalisation d'une étude de bioéquivalence. Par contre des garanties sont à obtenir sur le niveau d'acceptabilité des génériques sous forme buvable destinés à l'enfant.

Enfin ce point d'information est un document susceptible d'évoluer en fonction des données disponibles. A ce titre, il est rappelé que l'Agence donne la possibilité aux équipes académiques de recherche de faire des propositions de projets d'études dans le cadre d'un appel d'offre ([http://www.ansm.fr/Activites/Appels-a-projets-de-recherche/Appel-a-projets-2012/\(language\)/fre-FR](http://www.ansm.fr/Activites/Appels-a-projets-de-recherche/Appel-a-projets-2012/(language)/fre-FR))



## Lettre aux professionnels de santé

### Substitution des médicaments antiépileptiques dans l'épilepsie

Information destinée aux médecins généralistes, neurologues, pédiatres et neuropédiatres

Madame, Monsieur,

L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) souhaite porter à votre connaissance des informations sur la substitution des médicaments antiépileptiques.

L'Afssaps a engagé en avril 2007, une démarche d'évaluation sur les effets de la substitution des médicaments antiépileptiques prenant en compte les préoccupations exprimées ces dernières années au sein de la communauté des soignants qui prennent en charge cette maladie chronique.

Les groupes de travail de la Commission d'AMM en charge des aspects cliniques concernés et des médicaments génériques ont débattu de ce sujet sur la base des données nationales et internationales disponibles.

En outre, une enquête nationale officielle de pharmacovigilance coordonnée par le Centre Régional de Pharmacovigilance de Rennes a été mise en place par l'Afssaps en septembre 2007. Cette enquête a couvert la période du 31 octobre 2000 (date de commercialisation du premier générique d'antiépileptique en France) au 30 septembre 2007. Elle a porté sur l'ensemble des cas français de convulsions, de recrudescence de crises et d'inefficacité rapportés dans la base nationale de pharmacovigilance ou dans les bases de données des laboratoires commercialisant les médicaments princeps et/ou génériques.

À la suite des discussions en Commission d'AMM et de l'examen par la Commission Nationale de Pharmacovigilance le 29 janvier 2008 des résultats de l'enquête officielle, les conclusions sont les suivantes :

- La responsabilité des médicaments génériques ne peut être affirmée dans la survenue de crises épileptiques observées chez les patients à l'occasion de la substitution d'un médicament antiépileptique. Les données disponibles ne permettent pas d'apporter la démonstration scientifique d'une relation entre la substitution et le déséquilibre de la maladie épileptique. De plus les données de l'enquête ne permettent pas d'affirmer que les cas rapportés soient liés à un défaut de bioéquivalence des génériques par rapport aux princeps.

- Par ailleurs, la variabilité intra et interindividuelle des caractéristiques pharmacocinétiques des médicaments dont celles des génériques ne permet pas de remettre en cause les règles d'enregistrement des médicaments génériques d'antiépileptiques.

En conclusion l'efficacité et la sécurité des médicaments génériques n'est pas remise en cause.

Pour autant, l'Agence souligne l'importance primordiale du dialogue entre le prescripteur et le patient sur la possibilité d'une substitution, compte tenu de la nature même de la maladie épileptique.

Comme vous le savez, l'épilepsie touche 400 à 500 000 personnes en France dont environ deux tiers sont équilibrés par le traitement, alors que pour environ un tiers d'entre eux les crises persistent en dépit d'une bonne observance du traitement (épilepsie pharmacorésistante). De nombreux facteurs favorisants peuvent provoquer une crise (stress, prise d'alcool, manque de sommeil, non observance du traitement). La survenue d'une seule crise chez des patients contrôlés peut avoir des conséquences déstabilisantes pour la vie du patient. Enfin, l'une des particularités de l'épilepsie est la survenue d'une crise de façon aléatoire, ce qui peut constituer une crainte permanente pour certains patients (anxiété anticipatoire). L'anxiété anticipatoire est donc un facteur à prendre en compte dans l'éventuel déclenchement d'une crise.

*Dans ce contexte, compte tenu des caractéristiques de la survenue des crises d'épilepsie et du rôle potentiellement favorisant des situations anxiogènes, l'Afssaps rappelle aux prescripteurs la nécessité d'un dialogue avec le patient sur la possibilité d'une substitution. Ce dialogue permettra de bien expliquer au patient ce que sont les génériques et de vérifier que leur utilisation ne suscite pas chez lui d'anxiété particulière. Des réticences ou a fortiori des craintes chez votre patient peuvent vous conduire à vous opposer à la substitution en portant la mention « non substituable » sur l'ordonnance des patients traités pour épilepsie pour lesquels vous le jugez utile. Ce droit peut s'exercer que le médicament soit un princeps ou un générique.*

*Les extraits de compte rendus de la Commission d'Autorisation de Mise sur le Marché n° 431 du 22 Novembre 2007 et de la Commission Nationale de Pharmacovigilance du 31 Janvier 2008 sont disponibles sur le site de l'Afssaps.*

## Lettre aux professionnels de santé

20 mai 2010

### Recommandations sur la substitution des spécialités à base de lévothyroxine sodique

Information destinée aux médecins généralistes, endocrinologues, gynécologues, pédiatres et internistes.

Madame, Monsieur,

L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) souhaite porter à votre connaissance les informations suivantes sur la substitution des spécialités de lévothyroxine sodique récemment inscrites au répertoire des médicaments génériques dont la spécialité de référence est L vothyrox .

La lévothyroxine sodique est indiquée dans le traitement des hypothyroïdies et dans les circonstances, associées ou non   une hypothyroïdie, où il est nécessaire de freiner la TSH.

  l'issue du processus d'évaluation, l'Afssaps a reconnu à ces spécialités le statut de générique et la possibilité de substitution (les dosages correspondent aux huit dosages de L vothyrox  actuellement commercialisés). La bioéquivalence entre ces spécialités génériques à base de lévothyroxine sodique et la spécialité de référence a été démontrée sur la base d'un intervalle d'équivalence resserré à 90-111% pour l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques mesurées entre 0 et 48 heures après la prise.

Cependant, la lévothyroxine est une substance à marge thérapeutique étroite (ou substance dite «   dose critique »). En effet, l'ajustement de la posologie nécessite chez certains patients des paliers d'adaptation de 12,5 ug. Ainsi, chez certains patients, une variation de l'exposition, même très faible, éventuellement occasionnée par le changement de formulation à base de lévothyroxine sodique, peut perturber l'équilibre thérapeutique.

Compte tenu des variations individuelles possibles, l'Afssaps a souhaité informer les prescripteurs que, en cas de changement entre deux spécialités à base de lévothyroxine sodique : spécialité de référence vers spécialité générique, spécialité générique vers spécialité de référence ou spécialité générique vers une autre spécialité générique, une surveillance de l'équilibre thérapeutique est nécessaire: • chez certains patients à risque au sein des catégories suivantes : en particulier les patients traités pour cancer thyroïdien, mais également ceux atteints de troubles cardio-vasculaires (insuffisance cardiaque ou coronarienne, troubles du rythme), femmes enceintes, enfants, sujets âgés. • et dans certaines situations où l'équilibre thérapeutique a été particulièrement difficile à obtenir.

Chez ces patients, le maintien de l'équilibre thérapeutique doit être confirmé par une évaluation clinique voire biologique si nécessaire (par un contrôle de la TSH réalisé entre 6 et 8 semaines après la substitution, hormis le cas de la femme enceinte où les modalités de surveillance sont à adapter en fonction de l'évolution de la pathologie thyroïdienne et en fonction du terme de la grossesse).

[Ces mises en garde apparaissent sur le répertoire des médicaments génériques].

I Lévothyroxine Biogaran, comprimé sécable	25 g	50 g	75 g	100 g	125 g	150 g	175 g	200 g
Lévothyroxine Ratiopharm, comprimé sécable	25 g	50 g	75 g	100 g	125 g	150 g	175 g	200 g

**Ces recommandations seront mises à jour régulièrement afin de prendre en compte les dernières données scientifiques concernant les spécialités génériques de lévothyroxine.**



## Lettre aux professionnels de santé

décembre 2008

### Substitution des dispositifs transdermiques à base de fentanyl

Information destinée aux médecins généralistes, rhumatologues, oncologues, pédiatres

Madame, Monsieur,

L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) souhaite porter à votre connaissance des informations sur la substitution des dispositifs transdermiques de fentanyl (dont le médicament princeps est le Durogésic®) récemment inscrits au répertoire des médicaments génériques.

Comme vous le savez, les dispositifs transdermiques de fentanyl sont des dispositifs cutanés, délivrant du fentanyl sur une période de 72 heures. Ils sont indiqués dans le traitement des douleurs chroniques sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes.

À l'issue du processus d'évaluation, l'Afssaps a reconnu le statut de générique pour les dispositifs transdermiques de fentanyl et la possibilité de substitution.

Cependant, s'agissant d'un antalgique opioïde puissant à marge thérapeutique étroite et compte-tenu des variations inter-individuelles possibles, chez certains patients (patients âgés ou enfants) en cours de traitement ou dans certaines situations (patients fébriles), l'Afssaps souhaite rappeler aux prescripteurs en cas de substitution de dispositifs transdermiques à base de fentanyl (spécialité de référence par spécialité générique, spécialité générique par spécialité de référence ou spécialité générique par spécialité générique), il est particulièrement nécessaire (comme indiqué dans les résumés des caractéristiques de ces produits dans la rubrique mises en garde et précautions d'emploi) :

- ◆ de surveiller les patients fébriles à la recherche d'éventuels effets indésirables des opioïdes.

En effet, des augmentations importantes de la température corporelle sont susceptibles d'accélérer l'absorption du fentanyl.

- ◆ de surveiller attentivement les patients âgés de plus de 65 ans et les enfants âgés de 2 à 16 ans qui peuvent être plus sensibles à la substance active.

Ces mises en garde apparaissent sur le répertoire des médicaments génériques.

I Winthrop – 25 microgrammes/heure			50 g/h	75 g/h	100 g/h
Ratiopharm	12 g/h	25 g/h	50 g/h	75 g/h	100 g/h

143/147 boulevard Anatole France  
F-93285 Saint-Denis Cedex  
Tél.: +33 (0)1 55 87 30 00

