

Académie nationale de Pharmacie



RAPPORT

de l'Académie nationale de Pharmacie

« *Médicaments génériques* »

Rapport adopté par le Conseil de l'Académie nationale de Pharmacie (24 octobre 2012)

Présentation en séance académique le 5 décembre 2012

Ce rapport est établi à la demande du Ministère en charge de la Santé

Arrêté du 29 juin 2012

A la demande du Ministère chargé de la Santé

Rapport adopté par le Conseil de l'Académie nationale de Pharmacie (24 octobre 2012)

Présentation en séance académique le 5 décembre 2012

TABLE DES MATIÈRES

NOTE DE SYNTHÈSE	4
ABRÉVIATIONS	5
RECOMMANDATIONS	8
PRÉAMBULE	12
CHAPITRE 1. DÉFINITION ET DÉNOMINATION	14
1.1. Définition du médicament générique	14
1.2. Prescription et Dénomination des médicaments génériques	15
1.3. Différences entre médicaments génériques et médicaments biosimilaires	16
1.4. Molécules non biologiques complexes	17
CHAPITRE 2. DOSSIER D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ	18
2.1. Généralités	18
2.2. Le dossier d'AMM	18
2.2.1. Contenu général	18
2.2.2. Dossier d'AMM, brevet et protection des données de la spécialité pharmaceutique princeps	19
2.3. Une partie générale commune à tous les types de procédures	19
2.4. La partie pharmaceutique du dossier d'AMM de la spécialité générique : un dossier complet	20
2.5. La partie sécurité et efficacité du dossier d'AMM d'une spécialité générique : un dossier adapté	22
2.6. Focus sur les impuretés présentes dans la substance active : l'importance et la qualification au plan toxicologique	24
2.6.1. Deux angles d'approche	25
2.6.2. Classification des impuretés	25
2.6.3. Critères de qualification et de contrôle des impuretés organiques	26
2.6.4. Seuils applicables	26
2.7. Focus sur les excipients à effet notoire	28
2.8. Liste des principales notes explicatives relatives à la constitution des dossiers pharmaceutiques (Guidelines européennes)	28
CHAPITRE 3. GARANTIE DE LA QUALITÉ PHARMACEUTIQUE ET DES MATIÈRES PREMIÈRES	32
3.1. Choix des matières premières et conditions de fabrication	32
3.1.1. Choix des matières premières	32
3.1.2. Conditions de fabrication des médicaments	33
3.2. Inspection pharmaceutique	34
3.2.1. Y a-t-il une stratégie spécifique de prélèvement ?	34
3.2.2. Les contrôles réalisés par le laboratoire de contrôle de l'ANSM	36

CHAPITRE 4. BIOÉQUIVALENCE ET EFFICACITÉ CLINIQUE	38
4.1. Introduction, rappel des définitions	38
4.2. Facteurs extrinsèques susceptibles de modifier l'efficacité clinique	40
4.3. Revue bibliographique par classe thérapeutique	42
4.3.1. <i>Médicaments psychotropes</i>	42
4.3.2. <i>Médicaments antiépileptiques</i>	43
4.3.3. <i>Médicaments cardio-vasculaires</i>	45
4.3.4. <i>Médicaments immunosuppresseurs</i>	49
4.3.4.1. Cyclosporine	49
4.3.4.2. Tacrolimus	50
4.3.4.3. Mycophénolate mofétil	51
4.3.5. <i>Médicaments antibiotiques</i>	52
4.3.6. <i>Conclusion</i>	56
CHAPITRE 5. RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT ET NOTICES DES MÉDICAMENTS GÉNÉRIQUES	62
5.1. Toute autorisation de mise sur le marché d'un médicament comporte en annexe « un résumé des caractéristiques du produit » et une notice	62
5.2. Par principe, le RCP et la notice du médicament générique sont identiques à celles du médicament princeps	62
5.3. Quelques différences peuvent cependant exister	62
CHAPITRE 6. PHARMACOVIGILANCE	64
6.1. Règles générales en matière de pharmacovigilance	64
6.2. Spécificités de la Pharmacovigilance des médicaments génériques	65
6.2.1. <i>Attribution d'un effet indésirable au médicament effectivement pris par le malade</i>	65
6.2.2. <i>Nature des effets indésirables</i>	65
6.2.3. <i>Conclusion</i>	66
CHAPITRE 7. SUBSTITUTION	68
7.1. Bases juridiques et droit de substitution du pharmacien	68
7.1.1. <i>L'encadrement du droit de substitution</i>	68
7.1.2. <i>Groupes génériques et Répertoire des médicaments génériques</i>	69
7.1.2.1. Substitution et prise en charge du remboursement	70
7.1.2.2. Remboursement des médicaments génériques au patient	70
7.1.2.3. Dispense d'avance des frais ou tiers-payant pharmacie	70
7.1.2.4. Tiers payant contre génériques	71
7.2. Prescription médicale des médicaments génériques. Mention non substituable	71
7.2.1. <i>La prescription en DCI</i>	71
7.2.2. <i>Prescription et substitution</i>	72
7.2.3. <i>Le droit de refus du prescripteur</i>	72
7.3. Optimisation de la substitution	73
7.3.1. <i>La substitution partie intégrante de l'acte pharmaceutique</i>	73
7.3.2. <i>Des règles communes de bon usage</i>	74

7.3.3. <i>Cadre actuel particulier de la substitution</i>	74
7.3.4. <i>Formation et Rôle complémentaire des professionnels de santé</i>	74
7.3.5. <i>Rôle central du dossier pharmaceutique (DP)</i>	75
7.3.5.1. <i>Garanties apportées par le Dossier Pharmaceutique</i>	76
7.3.5.2. <i>Ouverture du Dossier Pharmaceutique</i>	76
7.3.6. <i>Optimisation de la dispensation du générique par un bon usage du DP</i>	76
7.3.7. <i>Information patient partagée et DP</i>	77
7.3.8. <i>L'entretien pharmaceutique et l'opinion pharmaceutique</i>	78
7.4. <i>Bon usage de la substitution générique chez les sujets à risque</i>	79
7.4.1. <i>Définition et analyse de la situation</i>	79
7.4.1.1. <i>Réalité du risque de la substitution dans ces populations</i>	79
7.4.1.2. <i>Les difficultés et les risques de la substitution</i>	79
7.4.2. <i>Difficultés et risques sur le terrain</i>	79
7.4.2.1. <i>Inquiétude et méfiance de principe</i>	79
7.4.2.2. <i>Difficultés de compréhension</i>	79
7.4.2.3. <i>Substitution itérative</i>	80
7.4.2.4. <i>Les difficultés :</i>	80
7.4.2.5. <i>Mauvaise observance et erreurs</i>	80
7.4.3. <i>Bon usage de la substitution générique</i>	80
7.4.4. <i>Actions à prendre en considération</i>	81
7.4.4.1. <i>Par le médecin traitant</i>	81
7.4.4.2. <i>Par le pharmacien d'officine</i>	81
7.4.4.3. <i>Par l'Industrie Pharmaceutique</i>	81
CHAPITRE 8. RÉSUMÉ	84
8.1. <i>Qu'est-ce qu'un médicament générique ?</i>	84
8.1.1. <i>En quoi un médicament générique est-il équivalent au médicament princeps ?</i>	84
8.2. <i>Le médicament générique répond à tous les critères de qualité</i>	84
8.3. <i>La substitution doit être encouragée</i>	85
8.4. <i>Mais la substitution est parfois délicate</i>	85
8.5. <i>En résumé</i>	85
CHAPITRE 9. COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL	88

NOTE DE SYNTHÈSE

Un certain nombre d'inquiétudes s'étant manifesté à l'égard des médicaments génériques, notamment relatives à leur qualité, à l'équivalence de leur efficacité ainsi qu'à la mise en place de la substitution pharmaceutique, l'Académie nationale de Pharmacie a diffusé publiquement, en mai dernier, un Avis et des Recommandations.

Dans ce document l'Académie a rappelé un certains nombre de points en particulier que la garantie de la qualité et de la sécurité des médicaments génériques était apportée par le dossier d'Autorisation de mise sur le marché déposé par les fabricants ainsi que son contrôle par les autorités de santé (ANSM). Elle a alors également noté que la substitution générique devait être sans doute mieux accompagnée par les professionnels de santé.

Soucieuse d'apporter une analyse plus complète scientifique et réglementaire sur la mise à disposition des patients de ces médicaments, l'Académie nationale de Pharmacie a décidé d'élaborer un rapport détaillé sur cette question en réunissant un Groupe de Travail constitué par certains des membres de l'Académie. Dans ce rapport sont développés en particulier les points relatifs à l'Autorisation de mise sur le marché, la qualité pharmaceutique, la bioéquivalence, la pharmacovigilance, et la substitution. Les différents points de ce rapport ont fait l'objet d'une analyse bibliographique détaillée, en particulier les éléments relatifs à la bioéquivalence et l'efficacité clinique. Cette analyse détaillée s'est avérée nécessaire compte tenu des polémiques développées à ce sujet.

L'analyse des différentes références permet de confirmer sans équivoque les conclusions développées lors du précédent avis de l'Académie, en particulier pour ce qui concerne la bioéquivalence et l'efficacité clinique des médicaments génériques. Ce rapport confirme que le point essentiel sur lequel doivent porter les efforts est bien l'optimisation de la substitution.

Il importe que cette substitution générique soit mieux comprise et acceptée de tous les acteurs concernés, prescripteurs, dispensateurs, patients et que toutes les explications nécessaires soient données en particulier lors de la dispensation. Fondée scientifiquement la substitution générique s'inscrit plus généralement dans le cadre du bon usage du médicament. A ce sujet il convient de souligner le rôle essentiel que les pharmaciens et les médecins doivent jouer pour favoriser ce bon usage de la substitution. Il est également important de souligner la nécessité d'une responsabilisation des patients dans la prise de leur médicament. Une attention toute particulière devra être portée à la mise en place de la substitution chez les sujets âgés dont la complexité du traitement dans le cadre de fréquentes poly-pathologies peut conduire à des erreurs.

A l'issue de ce travail, il est apparu que les recommandations antérieurement publiées par l'Académie nationale de Pharmacie vis à vis en particulier des professionnels de santé, pharmaciens et médecins restaient tout à fait d'actualité, tout en soulignant leur besoin en formation et information, quelques compléments ont été apportés dans leur rédaction.

L'Académie nationale de Pharmacie attire tout particulièrement l'attention des différentes parties prenantes sur ces recommandations et s'impliquera dans le suivi de leur mise en œuvre.

ABRÉVIATIONS

AFSSAPS	: Agence française de Sécurité sanitaire des Produits de Santé (antérieurement à ANSM)
AI	: <u>A</u> ctivité <u>I</u> ntrinsèque
AMM	: <u>A</u> utorisation de <u>M</u> ise sur le <u>M</u> arché
ANR	: <u>A</u> utorité <u>N</u> ationale de <u>R</u> égulation
ANSM	: <u>A</u> gence <u>N</u> ationale de <u>S</u> écurité du <u>M</u> édicament et des produits de santé
AUC	: <u>A</u> rea <u>u</u> nder <u>c</u> urve = surface sous la courbe
AVC	: <u>A</u> ccident <u>V</u> asculaire <u>C</u> érébral
BPF	: <u>B</u> onnes <u>P</u> ratiques de <u>F</u> abrication
CCP	: <u>C</u> ertificat <u>C</u> omplémentaire de <u>P</u> rotection
CJCE	: <u>C</u> our de <u>J</u> ustice des <u>C</u> ommunautés <u>E</u> uropéennes
Cmax	: <u>C</u> oncentration <u>m</u> aximale
CMB	: <u>C</u> oncentration <u>M</u> inimale <u>B</u> actéricide
CMI	: <u>C</u> oncentration <u>M</u> inimale <u>I</u> nhibitrice
CNAM	: <u>C</u> aisse <u>N</u> ationale d' <u>A</u> ssurance <u>M</u> aladie
CNIL	: <u>C</u> ommission <u>N</u> ationale de l' <u>I</u> nformatique et des <u>L</u> ibertés
CSBM	: <u>C</u> onsommation de <u>S</u> oins et <u>B</u> iens de <u>S</u> anté
CSP	: <u>C</u> ode de la <u>S</u> anté <u>P</u> ublique
DCI	: <u>D</u> énomination <u>C</u> ommune <u>I</u> nternationale
DEQM	: <u>D</u> irection <u>E</u> uropéenne de la <u>Q</u> ualité du <u>M</u> édicament
DGOS	: <u>D</u> irection <u>G</u> énérale de l' <u>O</u> ffre de <u>S</u> oins
DMP	: <u>D</u> ossier <u>M</u> édical <u>P</u> ersonnel
DP	: <u>D</u> ossier <u>P</u> harmaceutique
DPP	: <u>D</u> ossier <u>P</u> harmaceutique <u>P</u> artagé
DQT	: <u>D</u> ose <u>Q</u> uotidienne <u>T</u> otale
EC	: <u>E</u> ffet de <u>C</u> ontexte
ECR	: <u>E</u> tude <u>C</u> ontrôlée <u>R</u> andomisée
EHPAD	: <u>E</u> tablissement d' <u>H</u> ébergement pour Personnes <u>Â</u> gées <u>D</u> épendantes
EMA	: <u>E</u> uropean <u>M</u> edicines <u>A</u> gency (Agence Européenne du Médicament) - anciennement EMEA
E _{max}	: <u>E</u> ffet <u>m</u> aximal
EO	: <u>E</u> tude <u>O</u> bservationnelle
ETT	: <u>E</u> ffet <u>T</u> hérapeutique <u>T</u> otal
FDA	: <u>F</u> ood and <u>D</u> rug <u>A</u> dministration
HAS	: <u>H</u> aute <u>A</u> utorité de <u>S</u> anté
HPST	: <u>H</u> ôpital <u>P</u> atients <u>S</u> anté <u>T</u> erritoire (Loi publiée au J. O. R. F. du 22 juillet 2009)
IC	: <u>I</u> ntervalle de <u>C</u> onfiance
ICH	: <u>I</u> nternational <u>C</u> onference on <u>H</u> armonisation
INR	: <u>I</u> nternational <u>n</u> ormalized <u>R</u> atio
IPEC	: <u>I</u> nternational <u>P</u> harmaceutical <u>E</u> xcipients <u>C</u> ouncil
JOCE	: <u>J</u> ournal <u>O</u> fficiel de la <u>C</u> ommunauté <u>E</u> uropéenne
JORF	: <u>J</u> ournal <u>O</u> fficiel de la <u>R</u> épublique <u>F</u> rançaise
LFSS	: <u>L</u> oi de <u>F</u> inancement de la <u>S</u> écurité <u>S</u> ociale
LGO	: <u>L</u> ogiciel de <u>G</u> estion <u>O</u> fficinale
NBCM	: <u>N</u> on <u>B</u> iological <u>C</u> omplex <u>M</u> olecule
OCDE	: <u>O</u> rganisation de <u>C</u> oopération et de <u>D</u> éveloppement <u>E</u> conomiques
PUI	: <u>P</u> harmacie à <u>U</u> sage <u>I</u> ntérieur

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
SSC : Surface Sous la Courbe
Tmax : Temps correspondant à la concentration maximale du pic

RECOMMANDATIONS

L'Académie nationale de Pharmacie consciente de :

- l'inquiétude ou la méfiance de principe de certains patients à l'occasion d'une substitution ;
- la difficulté de la substitution par des médicaments génériques différents lors d'approvisionnements itératifs de certains patients dans plusieurs pharmacies ;
- l'évolution du rôle du pharmacien d'officine bien individualisée dans la loi HPST dans son activité de pharmacien correspondant et confortée dans la récente convention pharmaceutique ;
- l'implantation du dossier pharmaceutique (DP) aussi bien au niveau officinal qu'hospitalier.

Considérant :

- les enjeux de santé publique ;
- la méconnaissance des règles de prescription en matière de DCI des médicaments génériques inscrits au répertoire des groupes génériques ;
- les difficultés de compréhension en particulier chez le sujet âgé ou les personnes ayant des difficultés de lecture des instructions écrites ;
- la difficulté d'identification de la DCI sur le conditionnement du médicament princeps dans certains cas ;
- que l'effet indésirable d'un médicament princeps ou générique puisse être rapporté soit à la molécule elle-même, soit directement à la formulation, soit à l'inquiétude générée par la substitution ;
- que pour une optimisation du bon usage du médicament princeps et générique, une meilleure coordination en particulier entre le médecin prescripteur et le pharmacien dispensateur est indispensable.

L'Académie nationale de Pharmacie recommande :

aux malades de :

- ✓ se fournir autant que possible chez le pharmacien qui le suit et connaît ses habitudes ;
- ✓ signaler à son médecin ou à son pharmacien tout effet indésirable pouvant être relié à la prise d'un médicament quel qu'il soit (automédication ou médicament de prescription, princeps ou générique) ;
- ✓ rapporter son ordonnance lors de chaque consultation et de demander la mise à jour de son dossier pharmaceutique.

aux pouvoirs publics de :

- ✓ développer des actions d'information positive auprès des professionnels de santé, des patients et du grand public ;
- ✓ prévoir des actions d'information auprès des prescripteurs pour leur rappeler les règles de prescription en matière de médicaments génériques (prescription en DCI) ;
- ✓ promouvoir la diffusion du répertoire des groupes génériques et de ses mises à jour par les canaux de diffusion à leur disposition (dictionnaires de spécialités en attendant la certification des logiciels d'aide à la prescription) ;
- ✓ attacher une importance particulière, notamment pour l'ANSM, à la mise à jour des résumés des caractéristiques du produit (RCP) entre princeps et génériques, et entre les différents génériques d'un même princeps, quelle que soit la procédure de leur enregistrement national ou européen, de façon que les RCP et les notices soient harmonisés par groupe générique, tout en respectant les clauses d'exclusivité qui s'appliquent pour les indications thérapeutiques qui font encore l'objet d'une protection de données, pour le médicament princeps ;
- ✓ proposer que soient levés au niveau européen les obstacles juridiques s'opposant à une présentation identique (forme, conditionnement) des génériques par rapport au princeps (introduction de dispositions similaires à l'article L5121-10.3 de la loi du 29.12.2011) ;
- ✓ faire également figurer, dans le répertoire des groupes génériques, les excipients à effets notoires contenus dans les médicaments princeps ;
- ✓ inciter les fabricants à mettre en application les nouvelles dispositions de la Loi du 29 décembre 2011 (article 42), visant à limiter les différences d'apparence du médicament générique par rapport au médicament princeps.

aux fabricants de :

- ✓ mettre en application le plus rapidement possible les nouvelles dispositions de la Loi du 29 décembre 2011 (article 42), visant à limiter les différences d'apparence du médicament générique par rapport au médicament princeps ;
- ✓ indiquer très lisiblement le nom de la DCI du ou des principes actifs sur le conditionnement extérieur.

aux professionnels de santé (médecins prescripteurs et pharmaciens dispensateurs) de :

- ✓ initier, en particulier lors du renouvellement de l'ordonnance, un dialogue adapté et prospectif permettant de favoriser une information spécifique, de limiter les erreurs et d'optimiser la prise du médicament. Cet instant particulier est à privilégier surtout chez les sujets âgés et les personnes ayant des difficultés de lecture des instructions écrites ;
- ✓ de procéder, en cas d'effet indésirable (intolérance ou problème d'efficacité du médicament) signalé par le patient, à l'analyse de la relation éventuelle entre les faits rapportés et la prise du médicament et de déclarer à leur centre de pharmacovigilance tous les effets indésirables qu'ils auraient été à même de constater (médicaments génériques ou princeps).

aux pharmaciens, de façon plus spécifique de :

- ✓ fournir au cours de l'entretien pharmaceutique les explications indispensables, précises et adaptées à chaque patient et à chaque situation, lors de la dispensation, notamment lors d'une substitution, afin de limiter les risques de confusion ou de non observance ;
- ✓ apporter des explications adaptées au patient, notamment en remplissant les zones prévues à cet effet sur le conditionnement pour rappeler la posologie et de mentionner sur l'ordonnance le nom du médicament effectivement délivré en cas de substitution ou de changement de générique ;
- ✓ « fidéliser » leurs sources d'approvisionnement, en particulier pour les traitements chroniques chez les sujets âgés.

Dans ce contexte, l'Académie nationale de Pharmacie souligne le rôle essentiel du dossier pharmaceutique car :

- il offre la possibilité de suivre en temps réel l'ensemble des médicaments qui ont pu être délivrés au cours des quatre derniers mois à un patient donné lors de ses passages successifs dans des pharmacies différentes ;
- il est un outil de première importance pour assurer un lien entre les prescriptions hospitalières et le médecin généraliste prescripteur, permettant de détecter redondances et/ou incohérences ;
- son utilisation élargie permet d'identifier les médicaments effectivement délivrés, dans le but d'éviter la duplication des prises (par exemple lors de délivrances concomitantes par plusieurs pharmacies du médicament princeps et de ses médicaments génériques).

PRÉAMBULE

Certaines inquiétudes s'étant manifestées à l'égard des médicaments génériques, notamment relatives à leur qualité et à leur efficacité ainsi qu'à la mise en place de la substitution pharmaceutique, l'Académie nationale de Pharmacie, en ligne avec sa mission de Santé Publique souhaite replacer ce débat sur un plan objectif et scientifique.

A cet effet l'Académie nationale de Pharmacie a dans un premier temps émis un avis et des recommandations diffusés publiquement après approbation par son Conseil le 7 mai 2012. Elle avait antérieurement publié en octobre 2009 un rapport sur le « *Bon usage des Médicaments Génériques chez le sujet âgé* ». Consciente de la nécessité d'une objectivation scientifique détaillée des points évoqués, l'Académie a décidé de rédiger un rapport circonstancié sous l'égide d'un groupe de travail pluridisciplinaire (cf. chapitre 9.) nommé à cet effet. Il est à noter que les questions spécifiques relatives aux médicaments biosimilaires et aux médicaments non biologiques complexes ne seront pas traitées dans ce rapport.

L'activité de recherche et développement pharmaceutique a pour objet de découvrir et de mettre à la disposition des patients et des professionnels de santé des médicaments innovants couvrant progressivement les besoins médicaux non satisfaits qui restent importants. Cette recherche n'est possible que grâce à des investissements sans cesse croissants (estimation de 1,5 milliards d'euros pour la mise au point d'un nouveau médicament), avec comme corollaire pour les industriels qui les engagent un juste retour sur investissement. Les résultats de cette recherche peuvent être rémunérés grâce à l'existence d'un brevet garantissant une période d'exclusivité à ces innovations.

La commercialisation des médicaments génériques ne peut intervenir qu'après l'échéance du brevet d'invention et du certificat complémentaire de protection (CCP). Ce dernier mécanisme a été mis en place par la Commission européenne en vue de restaurer une durée d'exploitation suffisante, sinon très amputée par la durée longue nécessaire à l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché pour tout médicament nouveau.

Il est naturel, une fois le brevet échu, qu'une concurrence puisse se mettre en place grâce à la commercialisation de médicaments génériques, copies des princeps innovants.

Les économies générées d'une part soulagent les systèmes de protection sociale et d'autre part permettent le financement de nouveaux produits issus de la recherche. Ce modèle économique fait l'objet d'un consensus international tant pour ce qui concerne les pouvoirs publics, les organismes de protection sociale que les industriels innovateurs qui, de plus en plus souvent d'ailleurs commercialisant eux-mêmes des médicaments génériques.

En revanche, il est important que cette économie ne génère ni perte de chance, ni risque pour le patient et que la qualité, l'efficacité et la sécurité des médicaments génériques soient garanties. Les médicaments génériques qui doivent tous répondre à ces garanties sont largement présents dans tous les pays et occupent une large part dans les pays les plus développés comme les États-Unis, l'Allemagne ou le Royaume Uni. En dépit d'un développement plus important ces dernières années, la France est l'un des pays où la pénétration des médicaments génériques est la plus faible.

Dans ce rapport seront abordés successivement outre la définition du médicament générique, les conditions de leur autorisation de mise sur le marché et de leur commercialisation, ainsi que la réalité de la démonstration de leur équivalence par rapport aux produits princeps. Une attention particulière sera portée aux questions relatives à la substitution, aux règles qui prévalent ainsi qu'aux conditions de son optimisation dans les populations à risque, notamment chez les personnes âgées, au rôle spécifique et aux garanties apportées par la dispensation pharmaceutique. Sur tous ces points seront formulées des recommandations actualisées.

CHAPITRE 1. DÉFINITION ET DÉNOMINATION

1.1. Définition du médicament générique

Au regard du droit des brevets, le terme ‘médicament générique’ désigne la copie d’un médicament princeps (princeps signifiant « le premier » en latin) dont le brevet et le CCP sont tombés dans le domaine public (1). La première définition juridique en France du médicament générique fut donnée par la Commission de la Concurrence à l’occasion d’une décision du 21 mai 1981 : *« on entend par médicament générique, toute copie d’un médicament original dont la production et la commercialisation sont rendues possibles par la chute du brevet dans le domaine public, une fois écoulée la période légale de protection. Peuvent être considérés comme des génériques aussi bien des médicaments vendus sous nom de marque ou appellation de fantaisie que des médicaments sous dénomination commune internationale ou des principes actifs qu’ils renferment, dénomination qui doit être assortie d’une marque ou du nom du fabricant »*.

Il s’est secondairement avéré nécessaire de définir précisément le contenu et la qualité de ces produits. L’ordonnance n° 96-345 du 24 avril 1996 a introduit la première définition technique légale du médicament générique (2) : *« on entend par spécialité générique d’une autre spécialité une spécialité 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 »*.

On soulignera que cette première définition est identique à la définition européenne du médicament essentiellement similaire mentionnée dans le procès-verbal du Conseil des Ministres de décembre 1986 et reprise par l’avis aux demandeurs d’autorisation de mise sur le marché dans une interprétation plus extensive (*Notice to Applicants* III/5944/94).

Cette définition fut reprise en 1998 dans un arrêt de la Cour de justice des Communautés Européennes (3), arrêt qui consacrait le principe d’identité de la composition quantitative et qualitative en principes actifs, l’identité de forme et la bioéquivalence entre le médicament princeps et le médicament générique. Elle devait encore être précisée en 2004 à la suite d’une décision de la Cour de justice des communautés européennes (4) qui a placé le critère de la **bioéquivalence** au centre du raisonnement technique.

En 2005, une autre décision jurisprudentielle (5) est venue compléter le raisonnement. Cette décision a permis de considérer que, pouvait bénéficier d’une procédure abrégée¹ d’enregistrement, un médicament contenant la même fraction active (sur le plan thérapeutique) que le médicament de référence, mais associé à un autre sel. Le fait de se fonder sur l’action thérapeutique identique plutôt que sur la correspondance exacte de la structure moléculaire a permis de rapprocher la notion de médicament générique de plus en plus de celle d’équivalence thérapeutique : mêmes effets qualitatifs et quantitatifs (6).

¹ La procédure abrégée permet aux Autorités d’enregistrement de tenir compte de la documentation déposée pour l’autorisation de mise sur le marché du médicament princeps

C'est à partir de ces importantes décisions jurisprudentielles que le raisonnement technique a pu se concentrer sur le résultat *in vivo* pour déterminer la qualité de générique plutôt que sur la forme galénique d'administration.

Reposant sur ces jurisprudences et dans cette logique la directive 2004/27/CE a adopté une définition extensive de la notion de *médicament générique*, en substituant cette notion à la précédente notion de *médicament essentiellement similaire*.

Cette définition est reprise dans le code de la santé publique à l'article L.5121-1, 5° a), suite à la transposition en droit français (7) :

« 5° a) Sans préjudice des articles L. 611-2 et suivants du code de la propriété intellectuelle : [on entend par] 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 ; »

C'est dans ce cadre que les Autorités sanitaires sont amenées à exiger les *informations supplémentaires fournissant la preuve de la sécurité et de l'efficacité*, lorsque le médicament générique ne se présente pas sous la même forme pharmaceutique ou si le principe actif contenu est présent sous une forme saline différente (cf. § 2.5).

En outre, en France a été institué le Répertoire des groupes génériques (8) pour permettre d'identifier les génériques substituables à un médicament princeps. Conformément à la jurisprudence européenne, ce répertoire a été élargi aux « *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* » (9).

En d'autres termes, un même groupe peut contenir des présentations galéniques différentes (comprimés, gélules) à libération immédiate. De la même façon, les formes à libération modifiée du même principe actif font l'objet d'un groupe spécifique.

1.2. Prescription et Dénomination des médicaments génériques

La loi de financement de la sécurité sociale pour 1999 a introduit le droit de substitution pour les pharmaciens. Ce droit permet de « *délivrer par substitution à la spécialité prescrite une spécialité du même groupe générique à condition que le prescripteur n'ai pas exclu cette possibilité* ».

Ont été également introduites diverses mesures destinées à inciter la prescription de médicaments génériques. Ainsi, trois ans après l'octroi du droit de substitution aux pharmaciens d'officine, le Gouvernement français confirme une orientation en faveur du générique en autorisant la prise en charge des prescriptions en DCI (Dénomination Commune Internationale, nom scientifique recommandé par l'OMS) (10). En 2008, la prescription en DCI est rendue obligatoire pour les spécialités figurant sur un groupe générique (qu'il s'agisse du médicament princeps ou des médicaments génériques (article L5125-23 du code de la santé publique - 5° al.)

Considérant que *la prescription en nom de fantaisie ne permet ni au médecin, ni au pharmacien, d'identifier la classe pharmacologique à laquelle appartient le principe actif de la spécialité prescrite ou dispensée* (11), la loi de renforcement de sécurité sanitaire du 29 décembre 2011 introduit un nouvel article dans le code de la santé publique (article L5121-1-2) qui impose la prescription en DCI par les prescripteurs français (12) :

« Art. L5121-1-2. - La prescription d'une spécialité pharmaceutique mentionne ses principes actifs, désignés par leur dénomination commune internationale recommandée par l'Organisation mondiale de la santé ou, à défaut, leur dénomination dans la Pharmacopée européenne ou française. En l'absence de telles dénominations, elle mentionne leur dénomination commune usuelle. Elle peut également mentionner la dénomination de fantaisie de la spécialité. »

Cependant pour ce qui concerne l'étiquetage des médicaments génériques, il n'est pas suffisant d'indiquer la DCI. Pour permettre de repérer immédiatement l'origine du produit, les règles imposent la mention du nom du fabricant juste après la DCI ou celle d'un nom de marque qui lui soit propre.

Ainsi conjuguant les règles de dénomination des médicaments imposées par le code de la santé publique (13) et les règles s'imposant au titre du code de la sécurité sociale (14), les médicaments génériques sont donc possiblement étiquetés de trois façons :

- DCI suivi du nom du fabricant ;
- DCI suivi d'un nom de marque (propre au fabricant) ;
- nom de marque accompagné du suffixe Gé (+ DCI mentionnée sous le nom de marque).

1.3. Différences entre médicaments génériques et médicaments biosimilaires

Le présent rapport exclut l'étude des médicaments biosimilaires. En effet, en 2004, l'Europe communautaire a introduit une définition du médicament biologique similaire (Biosimilaire) excluant tous les médicaments biologiques de la procédure d'enregistrement propre aux médicaments génériques tels que définis par le même code communautaire.

Un médicament biosimilaire est défini depuis cette date à l'article 10.4 du Code communautaire (article L5121-1 du Code de la Santé publique). Il est indiqué :

« Lorsqu'un médicament biologique qui est similaire à un médicament biologique de référence ne remplit pas les conditions figurant dans la définition des médicaments génériques, en raison notamment de différences liées à la matière première ou de différences entre les procédés de fabrication du médicament biologique et du médicament biologique de référence, les résultats des essais précliniques ou cliniques appropriés relatifs à ces conditions doivent être fournis. »

En effet, pour les médicaments biologiques, contrairement aux principes actifs d'origine chimique, des changements mineurs du procédé de fabrication peuvent entraîner des altérations au plan

moléculaire du produit et modifier le profil de sécurité et d'efficacité des produits biologiques. Il était donc logique de concevoir pour les médicaments « copies » de ces médicaments biologiques tombés dans le domaine public (par chute du CCP du fabricant du médicament princeps), une approche de développement et d'évaluation de leur profil bénéfice/risque par rapport à leur médicament de référence, *plus complète* pour couvrir les différents aspects, que la seule étude de bioéquivalence ne permet pas de couvrir.

1.4. Molécules non biologiques complexes

Depuis 2009, est discuté au niveau international et notamment au niveau européen, le cas des petites molécules chimiques, répondant à la définition des médicaments génériques, et pour lesquelles l'approche générique classique pourrait ne pas être adaptée. Il s'agit de ce qui est maintenant couramment appelé les NBCM « Non Biological Complex Molecule » (15). A l'instar des médicaments biologiques, ces molécules, peu nombreuses, sont complexes, le Fer-sucrose étant le principal représentant de cette classe de principes actifs ; il s'agit de molécules dont la structure dépend pour partie des conditions de fabrication spécifiques à chaque fabricant (Know How). Ce type de médicament qui ne sera pas couvert par le présent rapport pourrait nécessiter un dispositif réglementaire d'enregistrement adapté, le cas échéant avec des plans de gestion de risques appropriés.

Bibliographie

- (1) J.O.C.E du 2 juillet 1992 - Règlement (CEE) n° 1768/92 du Conseil, du 18 juin 1992, concernant la création d'un certificat complémentaire de protection pour les médicaments - n° L182/1 à 182/5 (entré en vigueur en janvier 1993)
- (2) J.O.R.F. du 25 avril 1996, n° 98, p 6311 -. L'article 23 établit une définition des médicaments génériques et dispose que la publicité qui leur est relative mentionne leur nature de spécialités génériques.
- (3) CJCE, 3 décembre 1998, AFF, C-368-96, Generics et a.
- (4) CJCE, 29 avril 2004, AFF, C-106/01, Novartis
- (5) CJCE, 20 janvier 2005, AFF, C-74/03, Smithkline Beecham
- (6) *Médicaments génériques et droit de la concurrence*, Evgényia Petrova
Thèse de doctorat en Droit des affaires - présentée et soutenue publiquement le 17 juillet 2009 -
Université Jean Moulin Lyon 3 - école doctorale de droit - p 30
- (7) J.O.R.F du 27 février 2007 - Loi 2007-248 du 26 février 2007 portant diverses dispositions d'adaptation au droit communautaire dans le domaine du médicament
- (8) Article L5121-10 et R.5121-8 du code de la santé publique
- (9) Article L5121-1 5° b) du code de la santé publique
- (10) J.O.R.F n° 299 du 26 décembre 2001 - Loi n° 2001-1246 du 21 décembre 2001, art.19-1 (article L5125-23 du Code de la santé publique)
- (11) Projet de loi relatif au renforcement de la sécurité sanitaire - Étude d'impact - juillet 2011 - &.III-2.3. pp 54 et s.
- (12) J.O.R.F n° 302 du 30 décembre 2012 - Article 19 de la loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé
- (13) Article R5121-5 du code de la santé publique
- (14) Art. L.162-17-1 et R.163-7 III du code de la Sécurité sociale suite à l'Ordonnance n° 96-345 du 24 avril 1996 - art. 22 J.O.R.F. du 25 avril 1996 -
- (15) Schellekens H. *et al.*, The therapeutic equivalence of complex drugs
Regul. Toxicol. Pharmacol. (2010), 59 (1), 176-83 [doi: 10.1016/j.yrtph.2010.09.021. Epub 2010 Oct 14]

CHAPITRE 2. DOSSIER D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

2.1. Généralités

Aucune spécialité pharmaceutique² ou autre médicament fabriqué industriellement y compris générique ne peut être mis sur le marché d'un État membre sans qu'une autorisation de mise sur le marché (AMM) n'ait été délivrée par l'autorité compétente d'un État membre [pour la France, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)] ou qu'une autorisation n'ait été délivrée par l'Agence européenne du médicament (EMA) pour les médicaments relevant d'une procédure dite centralisée d'autorisation (article L5121-8 du Code de la santé publique). Quel que soit le pays, enfreindre cette disposition fondamentale expose à des sanctions pénales lourdes.

Un médicament générique est une spécialité pharmaceutique de plein droit. Un dossier d'AMM doit donc être constitué, conformément aux normes et protocoles européens (Annexe de la directive 2001/83/CE) et présenté aux Autorités d'enregistrement pour évaluation et si le dossier est acceptable, pour octroi de l'autorisation de mise sur le marché.

2.2. Le dossier d'AMM

2.2.1. Contenu général

En vue de l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché, le responsable de la mise sur le marché introduit une demande auprès de l'autorité d'enregistrement de chaque État dans lequel il souhaite mettre le médicament sur le marché.

A cette demande d'Autorisation de mise sur le marché doit être joint un dossier (dossier d'AMM), comprenant les renseignements et les résultats des études requises par les Normes et protocoles applicables au médicament et définis à l'annexe du code communautaire du médicament (Annexe de la directive 2001/83/CE).

Ce dossier d'AMM est constitué d'une partie réglementaire qui établit une cartographie générale du produit et de parties spécifiques dans lesquelles sont décrites les études menées et les résultats :

- une présentation avec les résumés des études menées ;
- une partie descriptive relative à la qualité pharmaceutique du médicament ;
- une partie descriptive comportant les résultats des essais pré-cliniques ;
- une partie descriptive comprenant les résultats des essais cliniques.

Pour les médicaments génériques, le dossier est constitué de façon identique à celui des médicaments princeps. Seules les parties pré-cliniques et cliniques font l'objet d'aménagements spécifiques avec la possibilité de faire référence aux données réunies pour le médicament princeps (voir détails) si l'on prouve la similarité entre les deux médicaments (princeps et générique).

² Médicament préparé à l'avance, mis sur le marché sous une dénomination spéciale et sous un conditionnement particulier (art. L.5111-2 du Code de la Santé publique)

2.2.2. Dossier d'AMM, brevet et protection des données de la spécialité pharmaceutique princeps

Pour une spécialité générique, l'autorisation de mise sur le marché peut être délivrée avant l'expiration des droits de brevet (article L 5121-10 du code de la santé publique) qui s'attachent à la spécialité de référence concernée. Le demandeur de cette autorisation doit d'abord informer le titulaire des droits de propriété intellectuelle concomitamment au dépôt de la demande (article L5121-10 du code de la santé publique).

Lorsque l'ANSM a délivré une AMM d'une spécialité générique, elle doit en informer le titulaire de l'AMM de la spécialité de référence (article L5121-10 du CSP).

De plus, pour ne pas désavantager les firmes innovatrices, a été mise en place une protection administrative des données pré-cliniques et cliniques du dossier d'AMM de la spécialité de référence.

Cette protection administrative consiste à interdire l'utilisation des données de l'évaluation clinique d'un médicament princeps pendant un certain nombre d'années. Le délai de protection des données des essais cliniques est de huit ans (directive n° 2004/27/CE), sans possibilité de commercialiser un générique avant dix ans. Cela signifie qu'une firme spécialisée dans les génériques peut constituer un dossier de demande d'AMM en utilisant les résultats des essais cliniques réalisés pour évaluer un médicament princeps dès la fin de la huitième année de protection des données. Elle peut ainsi se préparer à commercialiser son générique mais ne peut pas le mettre sur le marché avant 10 ans.

2.3. Une partie générale commune à tous les types de procédures

La partie générale du dossier d'AMM est composée d'informations qui sont considérées comme la carte d'identité du médicament.

Y sont décrits :

- ✓ le nom et la domiciliation du siège social du demandeur d'AMM et du fabricant ;
- ✓ le nom de la spécialité pharmaceutique ; le plus souvent le nom choisi est un "nom de marque" ; pour les génériques, il y a trois possibilités pour le nom figurant sur l'emballage extérieur (cf. chapitre 1.2) ;
- ✓ la composition qualitative et quantitative de tous les composants du médicament comprenant la mention de sa dénomination commune internationale (DCI) quand la DCI du médicament existe, ou la mention de la dénomination chimique ou de la dénomination usuelle ;
- ✓ les indications thérapeutiques, contre-indications et effets indésirables ;
- ✓ la posologie, la forme pharmaceutique, le mode et la voie d'administration ainsi que la date de péremption.

Y figurent :

- ✓ un dossier d'évaluation des risques que le médicament pourrait présenter pour l'environnement ;
- ✓ des explications sur les mesures de précaution et de sécurité à prendre lors du stockage du médicament, de son administration au patient et de l'élimination des déchets, ainsi qu'une

indication des risques potentiels que le médicament pourrait présenter pour l'environnement ;

- ✓ un résumé décrivant le système de pharmacovigilance du demandeur et comprenant les éléments suivants :
 - une preuve établissant que le demandeur dispose d'un responsable en matière de pharmacovigilance qui soit docteur en médecine ou docteur en pharmacie qualifié en pharmacovigilance,
 - l'indication des États membres où ce responsable qualifié réside et exerce ses activités et ses coordonnées,
 - l'adresse du lieu où le dossier permanent décrivant le système de pharmacovigilance correspondant au médicament concerné est conservé ;
- ✓ le cas échéant, le plan de gestion des risques décrivant le système de gestion des risques que le demandeur mettra en place pour le médicament concerné, accompagné de son résumé ; il faut noter que pour les médicaments génériques, la réglementation ne prévoit pas d'obligation de déposer un plan de gestion de risque lors de la demande d'AMM ; cependant, si le princeps a un plan de gestion de risques, il sera imposé un plan de gestion de risques aux génériques ;
- ✓ une maquette de l'emballage extérieur comportant les mentions de l'étiquetage et du conditionnement primaire du médicament; et la notice ainsi que les résultats de l'essai de lisibilité qui a été réalisé sur la notice ;
- ✓ l'autorisation de fabrication de l'usine de fabrication délivrée par les autorités compétentes ;
- ✓ le cas échéant, les copies des autorisations de mise sur le marché obtenue pour le médicament dans un autre État membre ou dans un pays tiers ;
- ✓ un résumé des informations de sécurité comprenant les données qui figurent dans les rapports périodiques actualisés de sécurité ;
- ✓ le résumé des caractéristiques du produit (RCP) proposé par le demandeur. Dans le cas d'un médicament générique, le RCP doit être conforme à celui du médicament princeps pris en référence (cf. chapitre 5.).

2.4. La partie pharmaceutique du dossier d'AMM de la spécialité générique : un dossier complet

Que le médicament soit princeps ou générique, la firme doit déposer un dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché dans lequel est présent un dossier pharmaceutique complet.

Pour que ce médicament puisse être mis sur le marché, il faut que le produit fini (sous quelque forme qu'il soit, comprimé, gélule, crème,...) contienne de manière *reproductible* (de lot à lot) la même quantité de substance(s) active(s) et d'excipient(s). Le processus de fabrication doit être conforme aux normes internationales de fabrication, qui font que le produit fini devra avoir une qualité appropriée en termes de composition, de stabilité, de stérilité, de reproductibilité d'un lot à l'autre, etc.

Un médicament générique étant une spécialité pharmaceutique de plein droit, la partie pharmaceutique du dossier d'AMM est aussi complète que pour le médicament princeps. Si le

principe actif est décrit à la Pharmacopée européenne, les spécifications de la Pharmacopée européenne sont opposables.

Si le principe actif n'est pas décrit à la Pharmacopée, les spécifications opposables sont celles fixés au niveau réglementaire dans les guidelines européennes et internationales (ICH).

Les spécifications du princeps (méthodes et limites des contrôles de qualité imposées sur le principe actif et le produit fini à libération et à fin de péremption) ne sont pas opposables au générique. Cependant, le générique étant une copie du médicament princeps et devant répondre aux normes communes de la Pharmacopée européenne, les mêmes limites de pureté, de teneur ou de stabilité sont exigées pour le générique, sauf justification contraire (notamment en cas de voie de synthèse ou de formulation pharmaceutique différentes pouvant conduire à des impuretés ou profils de dégradation différents).

Dans cette partie du dossier d'AMM qui concerne la qualité pharmaceutique du produit, le demandeur d'AMM va devoir répondre à de nombreuses questions - la substance active (un développement particulier sur les impuretés est présenté au paragraphe 2.6), les excipients, la formulation, le processus de fabrication -, par exemple :

- ✓ où la substance active est-elle fabriquée ?
- ✓ quelles sont les étapes de la synthèse de cette substance active (voie de synthèse) ?
comment la substance active est-elle purifiée en fin de synthèse ?
- ✓ comment les solvants de purification sont-ils éliminés ? Quelles sont les traces résiduelles (dont la teneur ne peut dépasser des normes fixées à l'avance dans les standards officiels) ?
- ✓ quelles sont les impuretés potentielles en fin de synthèse ? leur nombre ? leur concentration en ppm (partie par million) ? Ces impuretés présentent-elles un risque pour la santé et notamment un risque spécifique dans le cas où le médicament est destiné à être administré dans le traitement d'une maladie au long cours (chronique) ? Quelles sont les études menées montrant l'innocuité de ces impuretés éventuelles ? Pour les médicaments génériques, les normes et protocoles insistent sur les impuretés présentes dans des lots de la ou des substances actives et des impuretés du médicament fini (et le cas échéant les produits de décomposition se formant en cours de stockage). Le profil d'impuretés doit être comparé à celui du principe actif du médicament princeps, dans le produit fini (cf. § 4.2).
- ✓ quel est le profil de stabilité de la substance active au cours du temps (études de stabilité), en présence de lumière, de chaleur, d'humidité, etc. ?
- ✓ quelles sont les impuretés de dégradation qui peuvent apparaître, sans précautions particulières de conservation ?
- ✓ quelles sont les précautions à mettre en œuvre au travers d'une formulation adaptée ou d'un conditionnement adapté ?
- ✓ quelles sont les spécifications de pureté et les méthodes de contrôle de cette substance active ? ont-elles fait l'objet d'une monographie à la Pharmacopée européenne ? si oui, la démonstration de la conformité à la Pharmacopée européenne est-elle faite ?
- ✓ le fabricant de la matière active a-t-il obtenu un certificat de conformité à la monographie de la Pharmacopée européenne de la part de la Direction de la qualité du médicament et soins de santé (DEQM) du Conseil de l'Europe, située à Strasbourg, ce qui signifie que son

dossier de fabrication a été expertisé et que le lieu de fabrication a pu être inspecté par cette autorité de contrôle ?

- ✓ quelles sont les caractéristiques intrinsèques de la molécule en termes de solubilité et de perméabilité (attendue au niveau du tractus intestinal) ?
- ✓ quels sont les excipients utilisés pour formuler le médicament, quelle est leur raison d'être (protection contre l'humidité, effet recherché pour une libération prolongée ou pour accélérer la libération au niveau du tractus intestinal, protection contre l'amertume, etc.) ?
- ✓ quels sont les excipients qui pourraient présenter des effets notoires (sensibilité particulière, intolérance particulière) ?
- ✓ dans quelle(s) usine(s) le médicament sera-t-il fabriqué ?
- ✓ quels types de matériel seront utilisés pour la fabrication ?
- ✓ quels sont les essais qui ont permis de valider le procédé de fabrication industrielle (transposition industrielle, validation en conditions industrielles) ?
- ✓ etc.

Pour répondre à ces questions, le demandeur va devoir se conformer aux spécifications et mener les études conformément aux nombreuses guidelines techniques (voir liste § 2.7) qui ont été élaborées par le Groupe Qualité de l'Agence européenne du médicament (EMA) regroupant des experts de tous les États membres, galénistes, analystes, chimistes, toxicologues (pour tout ce qui touche aux impuretés), microbiologistes ou élaborées dans le cadre de la conférence internationale d'Harmonisation (ICH) et à l'ensemble des normes décrites dans la Pharmacopée européenne que ce soit pour les formes pharmaceutiques, les principes actifs ou les excipients. Ces normes sont élaborées en accord et en complémentarité avec les notes explicatives de l'agence européenne EMA. Le demandeur doit aussi réaliser des audits pour s'assurer de la conformité aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) - engagement du fabricant sur ce point dans le dossier d'AMM -.

Par ailleurs, et dans le cadre d'un dossier de demande d'AMM d'un générique, le demandeur doit présenter les résultats comparant le profil de dissolution *in vitro* des deux médicaments princeps et générique, dans différents milieux de dissolution.

Le demandeur doit de plus tenir compte des éventuels brevets déposés par le propriétaire de l'AMM princeps qui peuvent toucher aussi bien au procédé de synthèse, à la formule, au procédé de fabrication, à l'aspect, etc. Cependant, ces aspects de protection de la propriété intellectuelle, ne sont pas du ressort des autorités en charge de l'AMM et ne sont donc pas évalués ou pris en compte lors de l'examen du dossier de demande d'AMM.

En conclusion, la qualité intrinsèque d'un principe actif (ainsi que celle du produit fini) est contrôlée de façon extensive, et selon les mêmes critères, qu'il s'agisse du médicament princeps ou des médicaments génériques, que la voie de synthèse des principes actifs soit identique ou différente. Le profil de qualité (et donc de pureté) dans le dossier pharmaceutique est de même niveau d'exigence.

2.5. La partie sécurité et efficacité du dossier d'AMM d'une spécialité générique : un dossier adapté

Pour cette partie du dossier d'AMM d'un médicament générique le demandeur est dispensé de fournir de nouvelles données de sécurité ou d'efficacité. Il lui est, en effet, possible de faire référence

aux études réalisées pour l'AMM du médicament princeps. Ceci n'est possible que si le dossier du princeps est complet et qu'il est démontré une bioéquivalence entre le médicament générique et le princeps (voir chapitre 4. Bioéquivalence et efficacité clinique).

Une toxicité et une efficacité évaluées sur le médicament princeps

Pour le médicament princeps, la partie sécurité contient les résultats des études qui permettent de préciser le profil toxicologique du médicament. Le potentiel de toxicité est évalué de façon expérimentale au cours d'études *in vivo* chez l'animal et/ou sur des tests *in vitro*. Il permet de préciser si le médicament présente une toxicité sur les fonctions de reproduction, si le médicament présente un pouvoir mutagène, cancérigène, immunogène etc. Ce type d'essais est extrêmement standardisé et un certain nombre de tests doivent être obligatoirement réalisés.

La sécurité clinique est également évaluée par l'analyse de tous les effets indésirables qui ont été enregistrés au cours des études cliniques menées avant la demande d'AMM pour le médicament princeps et éventuellement après la commercialisation. Cela aboutit à définir toutes les précautions d'emploi et l'énoncé exhaustif des effets indésirables attendus pour un produit.

De la même manière, il est admis que dans le dossier d'AMM il soit fait référence aux données d'efficacité du médicament princeps. Ainsi le médicament générique sera exonéré des études à mener des études cliniques de phase I, II et III chez l'Homme hormis les études cliniques de bioéquivalence.

Les normes et protocoles imposent en effet que le demandeur d'AMM du médicament générique démontre la bioéquivalence avec le médicament princeps à condition que ce dernier soit un médicament d'origine chimique (voir chapitre 4. Bioéquivalence).

Pour les médicaments génériques, les résumés détaillés non-cliniques/cliniques se concentrent donc particulièrement sur les éléments suivants (cf. code communautaire du médicament - annexe 1 partie II.2) :

- ✓ les motifs précis permettant d'invoquer la similarité essentielle entre le médicament générique et le médicament princeps ;
- ✓ une évaluation des études de bioéquivalence ou une justification du fait que des études n'ont pas été réalisées au titre de la ligne directrice sur « l'étude de la biodisponibilité et de la bioéquivalence » [*cas notamment des copies-copies dits encore « auto-génériques, fabriqués sur les mêmes lignes de fabrication que le médicament princeps », cas des formes pharmaceutiques où le principe actif est soluble, comme avec les injectables*]... ;
- ✓ une mise à jour de la littérature médicale publiée concernant la substance (articles publiés dans des revues avec « comité de lecture par des pairs ») ;
- ✓ chaque caractéristique invoquée dans le résumé des caractéristiques du produit qui n'est pas connue ou déduite des propriétés du médicament et/ou de sa classe thérapeutique doit être discutée dans les résumés détaillés non-cliniques/cliniques et démontrée par la littérature publiée et/ou des études supplémentaires ;
- ✓ s'il y a lieu, des données supplémentaires pour démontrer les preuves de l'équivalence des propriétés de sécurité et d'efficacité de différents sels, esters ou dérivés d'une substance active autorisée doivent être fournies par le demandeur lorsqu'il invoque la similarité essentielle.

Lorsque la substance active d'un médicament essentiellement similaire contient la même fraction thérapeutique que le produit autorisé d'origine associé à un complexe/dérivé de sels/d'esters, le demandeur d'AMM doit apporter la preuve qu'il n'y pas de changement dans la pharmacocinétique de la fraction active, dans la pharmacodynamie et/ou dans la toxicité qui pourrait modifier le profil sécurité/efficacité. Si tel n'est pas le cas, ce nouveau sel, ester ou énantiomère ou fraction est à considérer comme une nouvelle substance active (nécessitant un dossier d'AMM complet).

Les Autorités d'enregistrement évaluent ensuite le dossier pour déterminer si le profil Bénéfice / Risque est positif dans l'indication thérapeutique et si les études produites sont suffisantes pour octroyer l'AMM.

De plus, le profil de sécurité est surveillé au travers de la pharmacovigilance (voir chapitre 6. Pharmacovigilance)

2.6. Focus sur les impuretés présentes dans la substance active : l'importance et la qualification au plan toxicologique

Dans les dossiers pharmaceutiques de demandes d'AMM de médicaments génériques, une place importante est consacrée aux impuretés de synthèse et de dégradation de la substance active elle-même et en comparaison avec la substance active dans le médicament princeps.

✓ Ainsi, dans le cas de médicaments génériques :

- si les impuretés de la substance active générique n'existent pas dans la substance active du princeps, le demandeur d'AMM du médicament générique devra les qualifier, les quantifier et réaliser des études précliniques pour en vérifier l'innocuité, si la quantité est supérieure à une limite définie dans une guideline européenne et internationale (ICH) ;
- si les impuretés de la substance active générique sont les mêmes que celles présentes dans le princeps, mais sont en quantité supérieure, elles ne sont donc pas considérées comme validées par les essais toxicologiques et les données cliniques du princeps et des études particulières devront être menées.

Dans les deux cas (impuretés différentes qualitativement ou supérieures quantitativement), ces impuretés devront être "qualifiées" au plan toxicologique (cf. § 2.6.4).

- ✓ On appelle **qualification** le processus d'obtention et d'évaluation des données prouvant l'innocuité biologique d'une impureté donnée ou du profil donné d'une impureté au(x) taux spécifié(s). Le demandeur doit justifier l'établissement des critères d'acceptation d'une impureté sur des données d'innocuité. La concentration de toute impureté présente dans une substance active existante qui a été correctement évaluée au cours d'études sur l'innocuité ou d'essais cliniques est considérée comme qualifiée. Les impuretés qui sont aussi des métabolites importants soit chez l'animal et (ou) l'être humain sont généralement considérées comme qualifiées. Un taux d'une impureté qualifiée supérieur à celui que l'on trouve dans une substance active existante peut également se justifier par l'analyse des quantités réelles d'impuretés contenues dans le matériel utilisé au cours d'études d'innocuité antérieures.

2.6.1. Deux angles d'approche

Les impuretés présentes dans les substances actives existantes sont envisagées sous deux angles différents :

- ✓ l'aspect chimique, comprenant la recherche, la classification et la caractérisation des impuretés en fonction de la voie de synthèse. A l'issue de cette étape, un rapport devra être établi par le fabricant afin d'énumérer les impuretés, de préciser celles qui seront recherchées en routine avec leurs limites de spécification, et un bref exposé des méthodes d'analyse utilisées pour les détecter et quantifier (avec surtout leur limite de quantification) ;
- ✓ l'aspect de l'innocuité, reprenant les lignes directrices spécifiques pour la qualification des impuretés qui n'étaient pas présentes dans la substance active du médicament princeps, ou qui l'étaient, mais en concentrations notablement plus faibles, dans les lots de la substance médicamenteuse existante utilisée dans les études d'innocuité et les essais cliniques.

2.6.2. Classification des impuretés

Les impuretés sont classées dans les catégories suivantes :

- ✓ impuretés organiques (liées au procédé et au médicament) ;
- ✓ impuretés inorganiques ;
- ✓ solvants résiduels.

Des exigences spécifiques sont décrites dans différentes notes explicatives communautaires (cf. § 2.8)

- ✓ Les *impuretés organiques* peuvent apparaître durant la fabrication et (ou) le stockage de la substance active, avant mise en fabrication.

Elles peuvent être connues ou non, volatiles ou non et elles comprennent :

- les produits de base ;
- les sous-produits ;
- les intermédiaires de synthèse ;
- les produits de dégradation ;
- les réactifs, les ligands et les catalyseurs.

- ✓ Les *impuretés inorganiques* peuvent provenir du procédé de fabrication. Généralement, elles sont connues et identifiées et comprennent :

- les réactifs, les ligands et les catalyseurs ;
- les métaux lourds et autres métaux résiduels ;
- les sels inorganiques ;
- d'autres substances (p. ex. les adjuvants de filtration).

2.6.3. Critères de qualification et de contrôle des impuretés organiques

Le demandeur doit présenter un résumé des impuretés et de celles potentiellement les plus susceptibles d'apparaître, même théoriquement, pendant la synthèse, la purification et le stockage de la substance médicamenteuse existante.

De plus, le demandeur doit fournir un résumé des études de laboratoire effectuées pour détecter les impuretés dans la substance active existante. Ce résumé inclut les résultats des essais réalisés sur des lots fabriqués pendant le développement et sur des lots fabriqués selon le procédé commercial envisagé, ainsi que les résultats de stabilité accélérée ayant servi à déceler les impuretés éventuelles susceptibles d'apparaître pendant le stockage.

Le profil des impuretés des lots de la substance active doit être comparé à celui des lots utilisés pour le développement du produit et toute différence doit être expliquée.

Pour les spécialités génériques, le profil des impuretés est également comparé à celui des médicaments princeps.

Les études visant à établir la structure des impuretés présentes dans la substance active à un taux supérieur au seuil d'identification doivent être décrites.

Il est important de noter que le demandeur doit identifier toutes les impuretés récurrentes présentes à un taux supérieur au seuil d'identification dans les lots fabriqués selon le procédé de synthèse envisagé.

Il en va de même pour les produits de dégradation mis en évidence dans les études de stabilité effectuées dans les conditions de stockage recommandées si leur niveau excède le niveau d'identification. Lorsqu'il est impossible de caractériser une impureté, il faut joindre à la demande un résumé des essais en laboratoire prouvant que les tentatives effectuées ont été infructueuses. Si des essais ont été réalisés pour caractériser des impuretés présentes à un taux inférieur au seuil d'identification, il faut en faire état.

De façon générale, il n'est pas nécessaire d'identifier les impuretés dont le taux apparent est inférieur ou égal au seuil de caractérisation. Il faut toutefois mettre au point des méthodes d'analyse appropriées pour détecter et mesurer les impuretés éventuelles que l'on croit douées d'une forte action, produisant un effet toxique ou pharmacologique à un taux inférieur ou égal au seuil d'identification. Dans tous les cas, les impuretés doivent être qualifiées.

2.6.4. Seuils applicables

C'est la guideline ICH Q3a (*Impurities in new drug substances*) reprise dans les guidelines communautaires et dans les normes de la Pharmacopée européenne qui s'applique quant aux spécifications en matière de taux d'impuretés. Les exigences auxquelles sont soumis les responsables de l'autorisation de mise sur le marché sont résumées dans le tableau suivant.

Seuils applicables aux impuretés d'une substance active

Dose quotidienne maximale ¹	Seuils de déclaration ^{2,3}	Seuils de caractérisation ³	Seuils de qualification ³
≤ 2 g/jour	0,05 %	0,10 % ou apport de 1,0 mg / jour (la moins élevée des valeurs)	0,15 % ou apport de 1,0 mg / jour (la moins élevée des valeurs)
> 2 g/jour	0,03 %	0,05 %	0,05 %

¹ Quantité de substance médicamenteuse administrée chaque jour

² Il faut justifier scientifiquement des seuils de déclaration plus élevés.

³ Des seuils plus faibles peuvent convenir lorsque l'impureté est particulièrement toxique.

Seuils applicables aux produits de dégradation d'un produit existant

Dose quotidienne maximale ¹	Seuil ^{2,3}
--	----------------------

Seuil de déclaration

≤ 1 g	0,10 %
> 1 g	0,05 %

Seuil de caractérisation

< 1mg	DQT de 1,0 % ou de 5 µg (valeur la plus faible)
1 mg - 10 mg	DQT de 0,5 % ou de 20 µg (valeur la plus faible)
> 10 mg - 2 g	DQT de 0,2 % ou de 2 mg (valeur la plus faible)
> 2 g	0,10 %

Seuil de qualification

< 10 mg	DQT de 1,0 % ou de 50 µg (valeur la plus faible)
10 mg - 100 mg	DQT de 0,5 % ou de 200 µg (valeur la plus faible)
> 100 mg - 2 g	DQT de 0,2 % ou de 3 mg (valeur la plus faible)
> 2 g	0,15 %

¹ Quantité de la substance médicamenteuse administrée par jour

² Les seuils des produits de dégradation sont exprimés soit par un pourcentage de substance médicamenteuse, soit sous forme de dose quotidienne totale (DQT) du produit de dégradation. Des seuils inférieurs peuvent s'appliquer si les produits de dégradation présentent des effets toxiques exceptionnels.

³ Des seuils supérieurs doivent être justifiés par des données scientifiques.

2.7. Focus sur les excipients à effet notoire

En 1992, la directive européenne 92/27/CEE concernant l'étiquetage et la notice des médicaments à usage humain a permis aux Autorités de fixer un cadre harmonisé concernant les excipients à effet notoire. En effet, l'article 2 de cette directive imposait dorénavant sur tout le territoire européen, l'obligation, de faire figurer, sur l'emballage extérieur (ou à défaut d'emballage extérieur) sur le conditionnement primaire de tout médicament, la liste des excipients ayant une action ou un effet « notoire ».

Depuis lors la Commission européenne, conformément aux prescriptions de la directive 92/26/CEE reprise dans le code communautaire (Directive 2001/83/CE - article 65) édite une guideline concernant la liste des excipients qui doivent figurer sur l'étiquetage des médicaments (*Notice to Applicants* - Volume 3 B - guideline CPMP/463/00).

En France, il fut également décidé, suite à l'Ordonnance du 24 avril 1996 relative à la maîtrise médicalisée des dépenses de soins, mettant en place un répertoire des médicaments génériques (rassemblant l'ensemble de ces groupes génériques) (cf. chapitre 7.2.1), de mettre en exergue dans ce répertoire (cf. annexe au répertoire sur le site internet de l'ANSM) les excipients à effets notoires contenus dans les médicaments génériques de façon à faciliter la vigilance des pharmaciens d'officine au moment de l'acte de délivrance / dispensation. On peut seulement regretter que la mention des excipients à effet notoire contenus dans les médicaments princeps ne soit pas signalée dans ce répertoire, conduisant ainsi à la situation paradoxale selon laquelle on dispose de plus d'informations sur les excipients à effet notoires pour les médicaments génériques que pour leurs princeps.

2.8. Liste des principales notes explicatives relatives à la constitution des dossiers pharmaceutiques (Guidelines européennes)

Les principales notes explicatives qui s'appliquent à la constitution du dossier d'AMM partie pharmaceutique, sont mentionnées ci-dessous pour information (consultables sur le site www.ema.europa.eu et disponibles uniquement en anglais). Elles concernent la substance active et la recherche des impuretés, les excipients, les techniques de fabrication et de validation des procédés de fabrication, les procédures analytiques de contrôle et les validations analytiques, le développement de la formulation pharmaceutique.

- ✓ Guidelines techniques relatifs à la substance active :
 - *Chemistry of active substance* (CPMP/QWP/130/96 rev1 fév. 2004) ;
 - *Active Substance Master File Procedure* (CHMP/QWP/227 rev3 juil. 2012) ;
 - *Summary of requirements for actives substances in the quality part of the dossier* (CHMP/QWT/297/97 rev1 fév. 2005).
- ✓ Guidelines techniques relatives à la réduction et la détection des impuretés dans la substance active :
 - *Setting specification for related impurities in antibiotics* (CHMP/CVMP/ QWP/199250 juil. 2012) ;

- *Specification limits for residues of metal catalysts*
(CPMP/SWP/QWP/4446/00 juil. 2008) ;
- *Limit of genotoxic impurities*
(CPMP/SWP/5199/02 janv. 2007 et CHMP/ QWP/251344/2006) ;
- *Control of impurities of pharmacopoeial substances*
(CPMP/QWP/1529/04 avril 2004) ;
- *Impurities residual solvents* (CPMP/ICH/82260/2006 août 2011) ;
- *Annexes to specification for class 1 et class 2 residual solvents in actives substances*
(CPMP/QWP/450/03 janv. 2005).
- ✓ Guidelines techniques relatives au contrôle des excipients
 - *Excipients in the dossier for application for marketing authorization of medicinal product* (CHMP/QWP396951/06 janv. 2008) ;
 - *Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for Human use*
(EMA-3bc7a juil. 2003) ;
 - *Quality of water for pharmaceutical use* (CPMP/QWP/15801 rev. juin 2002) ;
 - *Inclusion of antioxidants and antimicrobial preservatives*
(CPMP/CVMP/ QWP/155195 janv. 1998).
- ✓ Guidelines techniques relatives au développement :
 - *Pharmaceutical development of medicines for paediatric use*
(EMA/CHMP/ QWP/180157/2011) ;
 - *Pharmaceutical development* (EMA/CHMP/1670681 2004-ICHQ8 R2 mai 2006).
- ✓ Guidelines techniques pour la fabrication, la validation du procédé de fabrication :
 - *Process validation* (EMA/CHMP/CVMP/QWP/99738/2012) ;
 - *Manufacturing of the finished product (form/dosage)* (CPMP/QWP/486/95) ;
 - *Start of shelf life of the finished product* (CPMP/072196 déc. 2001).
- ✓ Principales guidelines relatives aux spécifications, procédures analytiques de contrôle et de validation analytique :
 - *Dissolution test general chapter* (CHMP/ICH/645469/08 mai 2010) ;
 - *Evaluation and recommendation of pharmacopoeial test*
(CHMP/ICH/222007/06 juin 2008).
- ✓ Principales guidelines relatives aux études de stabilité :
 - *Stability testing of existing active ingredients and related finished products*
(CPMP/QWP/122/02 rev1 corr. mars 2007) ;
 - *Declaration of storage conditions for medicinal products particulars and active substances* (CPMP/QWP/609/96 rev2 avr. 2003 rev. sept. 2007).

Bibliographie

- Annexe de la directive 2001/83/CE, partie Normes et Protocoles applicables analytiques, toxico-pharmacologiques et cliniques en matière d'essais de médicaments
- Articles L.5121-1 ; L. 5121-1 5, L.5121-10 du code de la santé publique
- Article L.611-2 du code de la propriété intellectuelle
- Qualité des médicaments génériques - Aspects réglementaires et pharmaceutiques
DEMEB - DQPh - Unité génériques Anne Dunand - MEDEC - 11 mars 2009 - site <http://ansm.sante.fr/>
- Rapport de l'Assemblée nationale fait au nom de la Commission des Affaires culturelles, familiales et sociales sur le projet de loi (n° 3062) portant diverses dispositions d'adaptation au droit communautaire dans le domaine du médicament, enregistré à la Présidence de l'Assemblée nationale le 28 juin 2006
- *Status of EMEA scientific guidelines and European pharmacopoeia Monographs and chapters in the regulatory framework applicable to medicinal products* - Guideline EMEA/42371/2008

CHAPITRE 3. GARANTIE DE LA QUALITÉ PHARMACEUTIQUE ET DES MATIÈRES PREMIÈRES

3.1. Choix des matières premières et conditions de fabrication

3.1.1. Choix des matières premières

L'ensemble des éléments entrant dans la composition d'un médicament générique que ce soient les matières premières à usage pharmaceutique, les substances actives, les excipients ainsi que les éléments de mise en forme pharmaceutique doivent être, comme pour les médicaments princeps, de qualité appropriée pour la fabrication des formes pharmaceutiques pour lesquelles elles sont utilisées.

Chaque lot de matières premières à réception doit faire l'objet d'un contrôle. Seules peuvent être utilisées en fabrication les matières premières qui ont été libérées par le département du contrôle de la qualité et qui sont en cours de validité. Les substances actives ont été préalablement libérées par le fabricant de matières premières conformément aux Bonnes Pratiques de Fabrication des substances actives (1). Comme pour le médicament princeps, il est de la responsabilité de la personne qualifiée du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de s'assurer que les substances actives utilisées dans la fabrication du médicament sont fabriquées conformément aux référentiels Bonnes Pratiques de Fabrication de l'Union Européenne (2). L'audit du fabricant du principe actif est également obligatoire.

Les matières premières à usage pharmaceutique doivent répondre aux spécifications de la Pharmacopée quand elles existent. L'objectif principal de la Pharmacopée européenne est d'établir des normes de qualité communes et harmonisées permettant de contrôler les substances servant à la fabrication de médicaments à usage humain ou vétérinaire.

La Pharmacopée européenne (3) se compose de monographies décrivant des normes de qualité spécifiques pour des substances et des normes générales applicables à des groupes d'ingrédients ou de formes pharmaceutiques, ces normes sont accompagnées des méthodes analytiques permettant de les établir et de les contrôler.

Les normes de qualité de la Pharmacopée européenne sont juridiquement contraignantes sur l'ensemble du cycle de vie d'un médicament de la fabrication à la date de péremption. Elles garantissent ainsi une qualité commune et unique des médicaments à l'échelle de l'Union Européenne.

Dans le cas des médicaments génériques, le brevet des substances actives utilisées a expiré. Souvent la substance active fait l'objet d'une monographie à la Pharmacopée européenne, elle fera l'objet d'un contrôle, pour chaque lot, selon cette monographie (3). Les monographies spécifiques de la substance active prennent en compte la voie de synthèse de la substance active pour définir les impuretés et fixer des spécifications. La Pharmacopée ne définit pas de spécifications pour des paramètres physiques comme la granulométrie dans les monographies car elles doivent être établies pour chaque médicament en fonction de sa formulation pharmaceutique. C'est au fabricant du médicament générique de fixer des spécifications granulométriques évaluées pour l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché et contrôlées sur chaque lot de substance active (4).

Certaines substances actives ne font pas l'objet d'une monographie à la Pharmacopée européenne ou dans une autre pharmacopée. Dans ce cas, le contrôle se fait selon une monographie interne développée par le fabricant de substance active. Ces spécifications font l'objet d'une

évaluation avant l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché. Lors de celle-ci, les essais de routine à effectuer sur chaque lot de substance active doivent être déclarés dans le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché.

Lors de l'évaluation d'un dossier d'autorisation de mise sur le marché, les profils d'impuretés du principe actif du princeps et du générique sont comparés (cf. Dossier AMM, § 6.2)

Les fabricants de médicaments peuvent sous-traiter au fabricant de la matière première à usage pharmaceutique tout ou partie des contrôles prévus par le dossier d'AMM dans le cadre d'un contrat écrit, incluant la chaîne d'approvisionnement qui fixe, conformément aux bonnes pratiques, leurs obligations respectives. Toutefois, l'identification doit elle par contre être effectuée dans chaque fût lors de la réception de chaque lot de matière première (5).

Le contrôle d'une substance active ou d'un excipient ne diffère pas pour un médicament générique de celui pour un princeps.

3.1.2. Conditions de fabrication des médicaments

La fabrication du médicament sous sa forme de produit fini, que le médicament soit un princeps ou un générique, est soumise à la possession d'une autorisation de fabrication. Le titulaire de l'autorisation de fabrication est tenu de respecter les Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments et de n'utiliser que des substances actives fabriquées conformément aux Bonnes Pratiques de Fabrication pour les substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments (6).

Les Bonnes Pratiques de Fabrication constituent un des éléments-clé de l'Assurance Qualité. L'assurance de la qualité couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité d'un produit. C'est un concept qui représente l'ensemble de toutes les dispositions prises avec les objectifs de s'assurer en permanence que toutes les substances actives, tous les médicaments sont de la qualité requise pour leur usage prévu, et que des systèmes qualité sont en place et maintenus dans le temps.

Chaque fabricant de principe actif et de médicament doit établir, documenter et mettre en œuvre un contrôle efficace de gestion de cette qualité qui implique la participation active de la direction et du personnel de fabrication. La fabrication doit être réalisée et supervisée par du personnel qualifié en nombre suffisant, ayant une formation initiale, une formation complémentaire et/ou une expérience appropriées.

Les locaux et le matériel doivent être précisément localisés, conçus et construits de manière à faciliter leur nettoyage, leur maintenance ainsi que les opérations associées à la fabrication. Ils doivent aussi être conçus pour réduire au minimum les risques de contamination et minimiser les risques d'erreur.

Les matières premières à usage pharmaceutique, les matières premières de départ, les réactifs et les solvants destinés à être utilisés dans la production des substances actives et de médicaments ne doivent être acquis qu'auprès de fournisseurs agréés, répondant aux spécifications correspondantes. Il doit exister des procédures écrites décrivant la réception, l'identification, la mise en quarantaine, le stockage, la manutention, l'échantillonnage, les contrôles, l'approbation ou le refus des contrôles.

De bons documents sont un élément essentiel du contrôle d'Assurance Qualité. Le fabricant doit disposer des documents préétablis relatifs aux opérations et aux conditions générales de fabrication

et de documents particuliers concernant la fabrication de chaque lot. Cet ensemble de documents doit permettre en permanence de retracer l'historique de chaque lot de substance active ou de médicament fabriqué.

La libération d'un lot de substance active ou d'un médicament générique ou princeps consiste en une revue complète du dossier de fabrication des lots et en un contrôle de chaque lot avant sa mise sur le marché. Aucune substance active ou médicament ne doit être libéré avant son évaluation complète et satisfaisante par l'Unité qualité. Des contrôles de laboratoire appropriés doivent être réalisés sur chaque lot de substance active ou de médicament pour déterminer leur conformité aux spécifications.

L'exigence de fabrication des excipients mettant en œuvre les Bonnes Pratiques de Fabrication des matières premières n'est pas encore obligatoire bien que citée dans la directive de 2011 (7). De leur côté les fabricants d'excipients et les firmes pharmaceutiques utilisatrices dans le cadre d'IPEC (International Pharmaceutical Excipients Council) ont élaboré un guide de Bonnes Pratiques de Fabrication des excipients et les fabricants d'excipients se doivent de suivre ce guide (8).

Les Bonnes Pratiques de Fabrication des substances actives et des médicaments ne font ainsi pas de différenciation entre médicament générique et médicament princeps. Le contrôle sur échantillons n'est qu'un élément du système d'Assurance Qualité. La mise en place des Bonnes Pratiques de Fabrication des substances actives et des Bonnes Pratiques de Fabrication du médicament doit garantir dans le temps la qualité des substances actives et du médicament.

3.2. Inspection pharmaceutique

Il est important tout d'abord de mentionner que la stratégie générale de l'Inspection Pharmaceutique en France ne diffère pas dans ses principes, ses méthodes et sa mise en application sur le terrain que l'inspection porte sur un médicament générique ou sur un princeps. En effet, par principe la production et la fabrication des médicaments génériques doivent répondre aux mêmes exigences de qualité que les autres médicaments. Ainsi la méthodologie, la fréquence et le traitement des écarts relevés au cours des inspections ne sont pas différents. L'ANSM apporte en pratique un soin identique à l'inspection des fabricants de « princeps » que de médicaments génériques.

La seule spécificité concerne l'inspection des essais de bioéquivalence du médicament générique par rapport au princeps. Ces études-clés font l'objet d'une attention particulière concernant plus spécifiquement l'authenticité des essais, leur conception et leur qualité de réalisation.

3.2.1. Y a-t-il une stratégie spécifique de prélèvement ?

Les spécialités du répertoire des génériques et leurs principes actifs font l'objet d'enquêtes annuelles programmées spécifiques de contrôles en laboratoire depuis 1999. Lors de ces enquêtes, la qualité des génériques est systématiquement comparée à celle de produits princeps. Des bilans à 7 et 10 ans sont disponibles sur le site de l'Agence :

[Contrôles en laboratoire des génériques - Conclusions générales de 7 années de contrôle](#)
[Contrôles en laboratoire des matières premières de médicaments chimiques \(19/11/2009\)](#)

Depuis 2007, la sélection des spécialités contrôlées se fait principalement selon une analyse de risque, de même que la sélection des paramètres de conformité. Les contrôles effectués dans le cadre des enquêtes de surveillance de marché portent, chaque année, sur environ 200 spécialités du répertoire. A noter que depuis 2010, une partie des produits analysés sont prélevés par la Direction de l'Inspection (définition d'un programme commun Contrôle / Inspection / Évaluation).

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 comparatives et éventuellement microbiologiques selon la forme pharmaceutique. Parallèlement à cette activité de contrôle, la Direction des Contrôles est fortement impliquée dans l'élaboration de monographies de la Pharmacopée européenne et participe ainsi à l'harmonisation des critères de qualité des substances actives multi-sources et des produits finis.

Par ailleurs, il n'y a pas de différences dans la stratégie et la mise en place des inspections pour les sites de fabrication en France d'une part et à l'étranger d'autre part.

Dans ce cadre les inspections qui s'effectuent à partir de la structure dédiée de l'ANSM, ont adopté les mêmes principes en France que dans les pays tiers. Les modalités opérationnelles ne sont naturellement pas les mêmes, adaptées en particulier au type de produit, à l'éloignement du site de fabrication, aux informations antérieurement recueillies, ainsi qu'à l'engagement des autorités locales à ce que les fabricants opérant sur leur territoire le fassent dans des conditions respectant les normes internationales.

L'Agence s'inscrit, en conformité avec les textes internationaux dans une stratégie de gestion des risques fondée sur des critères définis au niveau européen (comme par exemple l'historique des inspections précédentes, le nombre de signalements de défauts qualité, le risque inhérent aux médicaments fabriqués...). Pour les médicaments fabriqués dans les autres États-Membres de l'Union Européenne, sont appliqués les principes de reconnaissance mutuelle des conclusions des rapports d'inspection. Il est également tenu compte de la nécessité d'émettre des certificats de Bonnes Pratiques de Fabrication qui doivent être introduits dans la base de données européenne dénommée EudraGMP (cette base sert d'outil pour les échanges d'information entre les États-Membres). Par ailleurs, certains modules comme celui contenant ces certificats sont accessibles au public.

Pour ce qui est des inspections dans les pays-tiers, l'effort s'inscrit dans une logique coordonnée notamment entre les États-Membres de l'Union Européenne. L'Autorité Nationale de Régulation (ANR) qui est responsable des inspections est différente selon la procédure. Pour les procédures centralisées, c'est la voie d'importation dans l'UE qui définit l'ANR (sachant que s'il y a plusieurs voies d'importation, il y aura autant d'ANR potentiellement en charge des inspections).

Pour les procédures nationales un lien direct est établi avec les directions-produits concernées de l'ANSM pour définir un programme d'inspection qui tienne compte des facteurs de gestion de risque mais aussi et par exemple de demande d'AMM.

Le traitement du cas des procédures en reconnaissance mutuelle est variable selon les autorités. Dans tous les cas, la mise en place des inspections est la même et répond à une méthodologie déterminée au plan européen.

Compte tenu de l'importance d'une surveillance particulière de la qualité de fabrication des matières actives à usage pharmaceutique mais aussi de l'éloignement des pays producteurs comme

l'Inde ou surtout la Chine la nécessité de coordination avec les autres autorités est apparue impérieuse. Elle s'est mise effectivement en œuvre, notamment avec la FDA, la TGA d'Australie, l'EDQM (Conseil de l'Europe), l'EMA et certains États-Membres. Elle porte en particulier sur des échanges d'information relatifs aux sites inspectés permettant la mise en commun des résultats et des conclusions ainsi que des actions menées y compris les actions de correction éventuellement exigées.

Ainsi, la même stratégie et les mêmes exigences s'imposent pour la fabrication de produits finis, qu'il s'agisse de princeps ou de génériques.

Pour pratiquer ces inspections à l'étranger, l'Inspection de l'ANSM dispose d'inspecteurs qui ont passé avec succès un processus de qualification pour pouvoir effectuer des inspections à l'étranger (qualification technique et anglais courant). Est utilisé le vivier des inspecteurs disponibles à la Direction de l'Inspection.

Concernant les programmes de coopération avec les autorités d'Inspection des autres pays, il n'y en a pas de spécifique pour les génériques. Il existe un programme global (qui les comprend donc) de partage d'information (échanges des rapports d'inspection par exemple) et d'inspections conjointes (EDQM, OMS, entre États-Membres de l'UE, avec la FDA ou la TGA), tant pour les matières premières que pour les produits finis. Comme indiqué précédemment les planifications d'inspections sont échangées, en particulier dans le domaine des fabricants de principes actifs. Le PIC/S (Convention internationale de l'Inspection Pharmaceutique) a par ailleurs amélioré son outil d'évaluation des pays qui souhaitent le rejoindre en ajoutant la question des principes actifs dans son questionnaire.

Grâce à un cercle d'experts dédiés, a aussi été développée une approche commune pour ce qui concerne la formation des inspecteurs en charge des principes actifs (y compris avec un volet sur la détection des activités de fraude).

Enfin, la vérification de la réalisation des audits internes par le fabricant de médicaments (tant pour les fournisseurs de matières premières que pour les sous-traitants d'opérations pharmaceutiques) est une pratique courante au cours des inspections des fabricants de médicaments, sans différence de traitement entre médicaments génériques et princeps.

3.2.2. Les contrôles réalisés par le laboratoire de contrôle de l'ANSM

Par ailleurs, après la mise sur le marché, des contrôles sont réalisés de façon aléatoire par les laboratoires de contrôle de l'ANSM lesquels vérifient la qualité pharmaceutique des médicaments mis sur le marché. Les contrôles de qualité sont essentiellement fondés sur des analyses physico-chimiques et microbiologiques réalisées sur des échantillons prélevés de façon aléatoire sur les lots en circulation. Le programme de contrôle est décidé par les autorités nationales et/ou européennes, en fonction de la procédure d'enregistrement du médicament générique concerné. Ils portent sur des essais :

- ✓ physico-chimiques (les contrôles sont aussi bien réalisés sur les matières premières actives que sur les produits finis), notamment :
 - caractères organoleptiques des différentes formes pharmaceutiques (présentation, couleur...) ;
 - identité du ou des principes actifs ;
 - dosage du ou des principes actifs ;
 - détermination de la présence d'impuretés éventuelles et leur quantification ;

- principaux caractères pharmacotechniques en relation avec la forme pharmaceutique (désagréation, dissolution, sécabilité, pH, osmolalité, taille des particules ...).
- ✓ Microbiologiques :
 - essais de stérilité ;
 - contamination microbiologique ;
 - recherche et quantification des endotoxines bactériennes ;
 - dosage de certains antibiotiques.

Les spécifications de contrôles sont celles déclarées dans les dossiers d'AMM en vigueur. Ces contrôles en laboratoire sont complétés par des examens des notices et conditionnements permettant de vérifier l'adéquation aux exigences réglementaires et aux éléments d'information validés lors de l'AMM et actualisés par la suite.

Tout résultat non conforme ou sujet à remarque particulière est analysé en détail par des équipes pluridisciplinaires de l'ANSM pour décider des mesures à prendre (injonction, retrait du marché du lot ou de la spécialité..).

Quelques chiffres :

En cinq ans entre 2006 et 2011, l'ANSM a réalisé 1065 contrôles sur des médicaments génériques (produits finis commercialisés), 700 sur des lots de matières premières et 300 inspections sur site de fabrication³. Il n'a pas été noté de différence significative en termes de qualité entre les médicaments génériques et les médicaments princeps contrôlés.

Familles analysées :

Alendronate sodium, Alfuzosine HCl, Ambroxol HCl, Amlodipine besilate, Aténolol, Buprénorphine HCl, Carvédilol, Céfadine, Ceftazidime pentahydrate, Ciprofloxacine HCl, Clarithromycine, Clopidogrel, Diacéérine, Desogestrel, Doxorubicine, Doxycycline hyclate, Epirubicine HCl, Ethinyl-estradiol, Finastéride, Flécaïnide acétate, Fluconazole, Flumazénil, Fluoxétine, Fluvastatine, Fosfomycine, Fosinopril, Gabapentine, Gemcitabine, Glimépiride, Ibuprofène, Ipratropium bromure, Lansoprazole, Loratidine, Miansérine HCl, Meloxicam, Minoxidil, Mirtazapine, Moxonidine, Ondansétron HCl dihydraté, Oxaliplatine, Oxybutinine HCl, Pantoprazole, Paroxétine, Pentoxifylline, Pravastatine sodique, Prednisone, Propylène glycol, Ramipril, Rilménidine, Rispéridone, Salbutamol sulfate, Simvastatine, Tamoxifène, Terbinafine, Trandolapril, Venlafaxine

Bibliographie

- (1) Bonnes Pratiques de Fabrication, Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, B. O. n° 2011/8 bis
- (2) *Notice to applicants, Medicinal products for human use, Presentation and the content of the dossier*, EU 2008 Vol. 2B
- (3) Pharmacopée européenne, 7^{ème} édition
- (4) Directive 2001/83/CE consolidée
http://europa.eu.int/eur-lex/fr/consleg/main/2001/fr_2001L0083_index.html
- (5) Article R5124-47 Code de la Santé Publique
- (6) Article L 5138.2, 5138.3 Code de la Santé Publique
- (7) Directive 2011/62/EU
<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2011:174:0074:0087:FR:PDF>
- (8) The IPEC-PQG Good Manufacturing Practices Guideline 2006
[http://www.ipec-europe.org/UPLOADS/IPEC_PQG_GMP_Guide_2006\(1\).pdf](http://www.ipec-europe.org/UPLOADS/IPEC_PQG_GMP_Guide_2006(1).pdf)

³ [Interview de D. Maraninchi, Directeur de l'ANSM - Libération du 5 mars 2012](http://www.liberation.fr/societe/01012393998-les-generiques-ne-sont-pas-des-medicaments-au-rabais)
<http://www.liberation.fr/societe/01012393998-les-generiques-ne-sont-pas-des-medicaments-au-rabais>

CHAPITRE 4. BIOÉQUIVALENCE ET EFFICACITÉ CLINIQUE

4.1. Introduction, rappel des définitions

La controverse actuelle sur la moindre efficacité ou tolérance supposée des génériques se fonde en partie sur l'idée que *"La bioéquivalence entre produit princeps et générique ne signifie pas qu'il y a automatiquement une même efficacité thérapeutique, en particulier lors de la substitution d'un princeps par un générique"*. Cette affirmation erronée, sans fondement scientifique objectif, trouve probablement son origine dans la non-identité complète des formulations du princeps et du générique et notamment du fait de la présence éventuelle d'excipients différents.

Tout d'abord, il faut rappeler le paradigme, maintes fois vérifié, qu'une *exposition identique* de l'organisme à une substance active chez un patient donné conduira à un *résultat clinique identique* (en tenant compte de la variabilité consubstantielle à toute réponse biologique). Cette exposition identique est conditionnée par une *vitesse d'entrée et une quantité de principe actif* délivré dans la circulation générale, *identique pour les deux formulations* (princeps et générique) ; ce qui peut se vérifier par les études pharmacocinétiques de "bioéquivalence". En d'autres termes, si un patient reçoit une dose identique d'un principe actif, soit sous forme du princeps soit sous forme d'un générique, l'efficacité clinique doit être identique (égalité de la réponse thérapeutique). Ce principe de "bioéquivalence" sur lequel repose toute la stratégie de développement et d'évaluation des médicaments génériques peut se décrire de la façon suivante : *une étude dite de "bioéquivalence" permet de vérifier le principe rappelé plus haut selon lequel, si un sujet reçoit deux formulations contenant un même principe actif à la même posologie, et si celles-ci présentent la même vitesse d'absorption et libèrent la même quantité de principe actif dans la circulation générale, les profils pharmacocinétiques de concentrations plasmatiques seront similaires. Les formulations ainsi comparées sont le médicament princeps, considéré comme la formulation de référence et le médicament générique, considéré comme la formulation dont la bioéquivalence doit être vérifiée.*

Au plan clinique, la similitude des concentrations plasmatiques et du profil cinétique aura pour effet de conduire à un profil d'effet thérapeutique et de sécurité identique.

De telles études de bioéquivalence sont réalisées le plus souvent chez des sujets volontaires sains (les quelques exceptions sont pour les médicaments anticancéreux ou certains principes actifs potentiellement toxiques pour un sujet sain) afin de s'affranchir de tous les facteurs de variabilité autres que ceux liés à la forme galénique (pathologies, interactions médicamenteuses, etc.) et de démontrer que la performance biopharmaceutique du médicament générique est identique à celle du médicament de référence.

Les études sont réalisées selon un schéma d'administration croisé où chaque sujet reçoit les deux formulations avec une période de latence entre les deux administrations. Après administration du médicament testé, le sujet subit plusieurs prélèvements sanguins (ou urinaires selon les caractéristiques pharmacocinétiques du principe actif) pendant une période variant de quelques heures jusqu'à 72 heures (selon la demi-vie connue du principe actif) afin de mesurer, par une méthode de dosage validée pour sa limite de détection, sa spécificité et sensibilité, les concentrations en principe actif et décrire la courbe cinétique d'évolution du principe actif. Le nombre de sujets à inclure dans l'étude doit être préalablement déterminé ; il doit être suffisant pour permettre une conclusion statistiquement valide sur la bioéquivalence. Ces études sont conduites le plus souvent en dose unique. En effet, ce schéma de dose offre une plus grande sensibilité pour

détecter des différences de performance dans les formulations étudiées (en termes de vitesse d'entrée ou de quantité libérée).

Les paramètres pharmacocinétiques comme la concentration maximale (C_{max}), le temps correspondant à cette concentration maximale du pic (T_{max}), la surface sous la courbe (SSC) sont les principaux paramètres pharmacocinétiques déterminés pour chacune des deux formulations. La bioéquivalence de la formulation générique, par rapport à la formulation princeps, est alors évaluée à l'aide de la méthode du double test unilatéral (1) ou, ce qui revient au même, au calcul de l'intervalle de confiance à 90 % du rapport des valeurs moyennes pour le C_{max}, la SSC et l'intervalle de confiance à 90 % (IC 90 %) de ces rapports doit être compris entre 80 % et 125 %. Un IC 90 % plus étroit est exigé pour les médicaments à faible index thérapeutique. Cet intervalle compris entre 80 % et 125 % donne très souvent lieu à des interprétations erronées quant à la variabilité qui serait autorisée pour la forme générique par rapport au princeps. Or, il faut souligner que c'est l'intervalle de confiance du rapport des valeurs moyennes qui doit se situer entre les bornes 80 % et 125 %, tandis que *le rapport des moyennes lui-même doit être proche de 1* (i.e. les paramètres observés pour le générique sont proches de ceux du princeps). Une mauvaise compréhension de la méthode statistique utilisée conduit à affirmer à tort qu'un médicament générique peut présenter une valeur moyenne de la SSC ou de la C_{max} 20 % inférieure ou 25 % supérieure à celle du médicament de référence. Il n'en est rien et les bornes de l'IC 90 % (80 - 125 % ou 90 - 111 %) sont contraignantes et garantes d'une équivalence cinétique très étroite, et partant d'une efficacité thérapeutique identique. Ainsi, une analyse rétrospective conduite par la FDA sur 2 070 études de bioéquivalence menées entre 1996 et 2007 a montré que la différence moyenne ($\pm$ écart-type) des SSC et C_{max} entre les médicaments de référence et génériques étaient respectivement de 3,56 % ($\pm$ 2,85 %) et de 4,35 % ($\pm$ 3,54 %) (2).

Sur la base de ce principe de vérification de la bioéquivalence du générique par rapport au médicament princeps, il convient cependant de préciser les éléments suivants :

- ✓ les différents génériques contenant le même principe actif ne font pas l'objet des mêmes études de bioéquivalence. Pour les comparer entre eux c'est en pratique impossible compte tenu du nombre de ces génériques. En revanche, chacun d'entre eux est comparé au produit princeps. C'est pourquoi la substitution des génériques entre eux doit être, dans la mesure du possible, limitée pour les médicaments à marge thérapeutique étroite ;
- ✓ des études de bioéquivalence *in vivo* ne sont pas exigées pour certains médicaments génériques. Il s'agit de ceux pour lesquels la biodisponibilité du principe actif compte tenu des caractéristiques physico-chimiques du principe actif, de leur forme pharmaceutique, de leur mode d'administration n'est pas susceptible de différer de celle de la forme de référence. Les médicaments concernés sont :
 - les solutions parentérales administrées par voie intraveineuse,
 - les solutions administrées par voie orale ainsi que les élixirs et les sirops ;
- ✓ dans certains cas, des médicaments génériques de formes orales solides à libération immédiate peuvent être également exemptés d'études de bioéquivalence *in vivo*. Ces médicaments doivent contenir un principe actif hydrosoluble. En outre, leurs formes galéniques doivent être rapidement dissoutes en milieu gastro-intestinal. L'exemption d'étude de bioéquivalence *in vivo* ne signifie aucunement l'absence de démonstration de la bioéquivalence. En effet, les études exigées doivent faire la démonstration d'une part de la solubilité élevée du principe actif en milieu aqueux aux différents pH gastro-intestinaux (pH

1,2 à 6,8) et d'autre part de la dissolution rapide de la forme galénique aux mêmes pH. L'objectif est de s'assurer que le comportement de ces formulations est analogue à celui d'une solution orale afin de conclure à l'absence de risque de bio-inéquivalence. De plus, la composition en excipients du médicament générique doit être similaire à celle du médicament de référence ;

- ✓ enfin, il faut mentionner les formes topiques pour lesquelles l'étude de la biodisponibilité du principe actif dans la circulation systémique n'est pas pertinente, une action locale étant recherchée. Aucune étude d'équivalence n'est exigée si la composition en excipients du médicament générique est strictement identique à celle du médicament de référence. Si la composition diffère, l'équivalence clinique et la tolérance devront être démontrées ;
- ✓ s'agissant de la formulation et des excipients qui peuvent différer entre le princeps et ses génériques, il est concevable que des excipients différents puissent induire un effet indésirable spécifique, de type allergique ou intolérance, chez certains patients particulièrement sensibles (on parle ici des "excipients à effets notoires" qui peuvent être contenus soit dans le générique, soit dans le princeps, voire dans les deux formulations lorsque l'excipient considéré est indispensable à la formulation). Cependant, ces différences entre les patients relèvent du profil de tolérance mais ne concernent pas l'efficacité, celle-ci étant essentiellement liée au principe actif. Dans l'hypothèse où l'excipient modifierait la libération d'un principe actif, ceci serait détecté tant par les essais de dissolution *in vitro* (lyoéquivalence) et par les essais de bioéquivalence (équivalence pharmacocinétique chez l'Homme) réalisés pour l'obtention de l'AMM (voir constitution du dossier d'AMM).

4.2. Facteurs extrinsèques susceptibles de modifier l'efficacité clinique

Le principe de bioéquivalence étant posé, il permet de justifier qu'un générique ayant respecté les critères de la marge de bioéquivalence imposés pour la classe thérapeutique considérée, présentera chez les patients un même profil thérapeutique et de tolérance. Cependant, ce principe d'égalité de réponse thérapeutique pour un profil biopharmaceutique comparable (bioéquivalent), ne tient pas compte des *facteurs psychologiques* et/ou *facteurs externes* qui participent à l'effet thérapeutique, indépendamment du principe actif lui-même. Ces facteurs se traduisent par les effets appelés *placebo* et *nocebo* (3) qui viennent modifier la réponse thérapeutique.

Ainsi, le résultat d'un traitement administré à un patient lors d'un essai clinique peut être influencé, non seulement par l'efficacité pharmacologique intrinsèque du principe actif, mais aussi par au moins deux autres causes dites « de contexte » :

- ✓ le fait d'être sélectionné dans une étude, de bénéficier ainsi d'un suivi approfondi avec l'espoir d'être amélioré ou guéri (effet Hawthorne) ;
- ✓ l'interaction privilégiée ("attentive") entre patient et médecin (4).

Ainsi, il faut considérer que les essais cliniques observationnels et interventionnels contiennent des dimensions rituelles significatives qui doivent être prises en compte dans l'interprétation des résultats par une méthodologie appropriée. À titre d'exemple, la publication de Kaptchuck T. J. *et al.* (2008) illustre bien, pour la colopathie spastique fonctionnelle, la contribution du soutien médical à l'efficacité globale du traitement (ou du *placebo*) (5). Il a même été montré que la simple couleur de la forme pharmaceutique pouvait avoir une influence sur son « efficacité » finale (6).

L'ensemble de ces effets thérapeutiques non directement liés à l'activité intrinsèque (AI) d'un principe actif peut être décrit comme « effet de contexte » (EC) qu'il faut prendre en compte dans l'effet thérapeutique observé.

En pratique clinique, l'effet thérapeutique total d'un médicament (ETT), est donc la somme $ETT = AI + EC$, en considérant que EC peut être positif ou négatif.

Dans le contexte de substitution d'un médicament princeps par son générique (ou réciproquement), cet effet de contexte, fréquemment négatif, intervient et ne doit donc pas être mis au passif de l'efficacité intrinsèque du générique. Ce qui est essentiellement en cause est le *changement d'habitude*, perçu par le patient comme un risque potentiel et ceci indépendamment de la nature du produit prescrit ou substitué.

Il en est de même pour l'observance (adhésion au traitement) dont le niveau conditionne en grande partie les résultats cliniques, notamment dans les maladies chroniques (7). Cet effet est complexe et ne concerne pas seulement le médicament générique. En effet, des études américaines sur des médicaments préalablement pris en charge (générique ou princeps) par l'organisme d'assurance, montrent même que l'observance, considérée ici comme reflétant le niveau d'acceptation d'un traitement, peut être supérieure dans le cas des génériques si ceux-ci font partie de la liste habituelle des médicaments autorisés par l'organisme de remboursement. Dans ces situations, *la prescription d'un princeps pourra être perçue comme péjorative* par le patient car non-conforme au choix de l'organisme payeur et impliquant, de plus, un tiers-payant à la charge du patient, non exigé en cas de prescription du générique (8). Dans ce contexte où la contribution financière du patient est réduite voire inexistante, l'utilisation de génériques semble augmenter l'observance, donc finalement l'efficacité (9, 10). Bien que particulièrement étudié aux USA, on retrouve en France, un meilleur taux d'acceptabilité du générique par l'introduction du non-bénéfice du tiers-payant en cas de refus de la substitution.

Ainsi, compte tenu de ces facteurs extrinsèques qui modulent, à la hausse comme à la baisse, l'activité thérapeutique d'un principe actif, l'interprétation de l'équivalence d'efficacité clinique entre générique/princeps et générique/générique est complexe et doit prendre en compte ces biais *d'interprétation afin de les minimiser dans l'analyse finale*. Devant une différence d'efficacité constatée dans une population recevant le générique ou le princeps, mais accompagnée d'une mauvaise observance, l'équivalence d'efficacité clinique entre générique et princeps ne devrait pas être remise en question. Les effets de contexte sur l'observance sont variables, évolutifs et dépendants du patient. *Ils peuvent être minimisés par une information adaptée* afin de réduire à son minimum leur impact sur l'efficacité au long terme. Ces effets posent également le problème de la pertinence des méthodologies utilisées lors des études cliniques comparant les princeps et leurs génériques. Les essais contrôlés en double aveugle, qui permettent de supprimer les facteurs confondants externes, sont préférables aux essais ouverts, même s'ils sont très complexes à mettre en œuvre dans des utilisations chroniques en ville, qui sont le contexte habituel des études comparant génériques et princeps.

Devant les nombreuses réticences à l'utilisation des génériques, souvent entretenues par les fabricants de princeps, comme cela a été démontré par de nombreuses études (11, 12, 13, 14 et 15) et malgré la non-obligation de fournir des études cliniques pour enregistrer un générique, de nombreuses équipes ont décidé de mener des études cliniques comparant l'efficacité d'un médicament générique *versus* son princeps afin de répondre à ce "bruit de fond" entretenu autour d'une moindre efficacité des génériques. Ces études se sont adressées aux principales classes

thérapeutiques, afin de prendre en compte les spécificités tant cliniques que pharmacocinétiques des différents principes actifs et permettre éventuellement une interprétation plus large (extrapolation) des résultats à d'autres classes thérapeutiques moins évoquées dans les discussions.

Nous proposons dans les prochains paragraphes, un résumé des principales études consacrées aux médicaments psychotropes, antiépileptiques, cardio-vasculaires, immunosuppresseurs et antibiotiques.

4.3. Revue bibliographique par classe thérapeutique

4.3.1. Médicaments psychotropes

Cette classe médicamenteuse est la 2^{ème} la plus consommée dans les pays développés. En Europe, le marché des troubles bipolaires est estimé à 40 milliards d'euros en 2011 (16).

Peu d'études comparant l'efficacité des génériques des psychotropes à leur princeps (essentiellement de première génération) sont disponibles dans la littérature. A côté des publications initiales, souvent assez anciennes et réalisées sur un effectif réduit avec une méthodologie contestable, il n'existe pas de méta-analyse rigoureuse et l'on dispose essentiellement de quelques articles de revue générale qui s'adressent essentiellement aux antiépileptiques (traités dans le prochain paragraphe) et, de façon accessoire, aux médicaments psycho-actifs (17). En bref, pour les principaux principes actifs, on note :

- pour le *chlorhydrate de paroxétine*, aucune étude comparative de bon niveau de preuve (niveau 1) n'a été conduite et seule la description d'un cas de substitution par le générique (mésylate de paroxétine) suggérant une moins bonne tolérance et une moindre efficacité de celui-ci a été publiée (18) [niveau de preuve le plus faible : niveau 4 ; article en néerlandais, non accessible] ;
- pour la *clozapine*, Bellnier *et al.* (1999) ont réalisé une étude comparative chez 41 patients hospitalisés avec des pathologies principalement schizophréniques (19). Aucune différence n'a été notée en terme de taux plasmatiques ni de réponse clinique sur la base de l'échelle positive / négative des symptômes.

Plus récemment, l'efficacité du générique de la clozapine, a été comparée au princeps dans une étude croisée, randomisée chez 45 patients hospitalisés, avec diagnostic de schizophrénie, de trouble psychoaffectif, ou de trouble bipolaire avec psychose (20). Cette étude, sponsorisée par le fabricant du princeps, envisageait une randomisation (21 patients sous princeps et 24 sous générique) puis un croisement du traitement à mi-étude. Les paramètres suivis comprenaient les concentrations sériques de clozapine et de norclozapine et des mesures selon trois échelles psychométriques. La survenue de rechutes psychotiques (insomnie marquée, anxiété, récurrence des états délirants) a été évaluée après le passage à l'autre traitement. Au plan pharmacocinétique, les moyennes des concentrations sériques en clozapine n'étaient pas significativement différentes tandis que celles de norclozapine étaient significativement plus faibles après le passage du princeps au médicament générique. Au plan clinique, les scores moyens des échelles BPRS ($p < 0,001$) et CGI ($p = 0,008$) étaient significativement plus faibles chez les patients ayant reçu le princeps par rapport à la clozapine générique semblant indiquer une amélioration clinique chez ces patients. Les résultats cliniques de cette étude qui tendent à mettre en doute l'équivalence d'efficacité du générique (avec un effet clinique supérieur du générique) doivent cependant être pondérés dans la mesure où l'étude n'a pas été conduite en aveugle (ni pour le patient, ni pour le prescripteur) et que

les critères d'évaluation ne permettaient pas de contrôler les effets de contexte (EC) particulièrement importants dans ce type de pathologie. Une autre étude conduite avec les mêmes marques de générique et de princeps, mais dans un contexte de vie réelle (patients non hospitalisés) et en utilisant un plus large panel de scores d'évaluation (quatre échelles d'évaluation) et sans s'intéresser aux concentrations plasmatiques, n'a pas montré de différence significative d'efficacité (21). Cette étude est cependant limitée par le faible nombre de patients inclus et une méthodologie non-aveugle.

Il convient également d'ajouter que les essais comparatifs de médicaments antipsychotiques, intrinsèquement de méthodologie complexe compte tenu des pathologies sont, de plus, particulièrement exposés à l'influence des promoteurs des essais qui, par le biais de présentations orientées (par exemple essais défavorables non publiés) favorisent les essais positifs. En effet, Kelly *et al.* (2006) après avoir examiné 542 essais cliniques publiés entre 1992 et 2002 dans quatre revues majeures de psychiatrie (*American Journal of Psychiatry*, *General Psychiatry*, *Journal of Clinical Psychiatry* et *Journal of Clinical Psychopharmacology*) montrent que les essais promus par l'industrie ont augmenté de 25 % à 57 % des publications, pendant cette période de 10 ans (22). En outre, ils ont signalé que le taux de résultats positif pour un médicament donné était de 78 % parmi les études sponsorisées par l'industriel correspondant alors que les essais non pris en charge étaient positifs dans 48 % des cas et dans 28 % pour les essais soutenus par une société pharmaceutique rivale. Ce biais de publication est confirmé par Perlis *et al.* (2005) qui ont examiné tous les essais cliniques publiés entre 2001 et 2003 dans les quatre mêmes revues majeures de psychiatrie au regard des soutiens financiers des auteurs et de leurs conflits d'intérêt (23). Sur un total de 397 essais cliniques, dont 167 étaient en double aveugle contrôlé *versus placebo*, les auteurs ont montré que 60 % des essais publiés étaient pris en charge par l'industrie pharmaceutique.

L'effet biaisant du soutien financier sur les résultats de l'étude a également été montré dans des méta-analyses comme celle de Moncrieff (2003) qui a analysé 10 enquêtes qui comparaient l'efficacité de la clozapine à un antipsychotique typique et a trouvé une relation très significative entre celles concluant à la supériorité de clozapine par rapport aux antipsychotiques typiques et le soutien financier apporté par la société qui produisait la clozapine (24). De même, l'article de Bottero (2009) détaille l'importance des liens financiers entre leaders d'opinion en psychiatrie et les développeurs de ces molécules, suite à une enquête sénatoriale aux USA (25).

On peut ainsi conclure que les essais publiés sur la clozapine ou la paroxétine et le développement de génériques ou de concurrents sont limités, contradictoires utilisant une méthodologie ne permettant pas d'éliminer les EC. Ils ne permettent donc pas de remettre en cause le principe "bioéquivalence = probabilité d'identité d'efficacité thérapeutique", qui sous-tend l'utilisation des génériques. Il y a ici nécessité de conduire d'autres études, indépendantes et suivant une méthodologie indiscutable qui prennent en compte les différents biais constatés pour les études rapportées.

4.3.2. Médicaments antiépileptiques

Seuls quelques rapports anecdotiques, certains souvent anciens, ont été publiés sur l'augmentation des crises comitiales après substitution automatique des antiépileptiques princeps par des génériques. Ces rapports ont servi de base à des critiques sévères contre cette pratique de substitution, émanant de certaines associations de patients et de cliniciens (26, 27, 28, 29 et 30). Ainsi, en 2008, l'*American Epilepsy Foundation* a demandé à la FDA l'interdiction de la

substitution obligatoire des antiépileptiques princeps par le générique le moins coûteux (31). Cette Agence a refusé de procéder à cette interdiction, au prétexte qu'il n'existait pas de données « *evidence-based medicine* » pour justifier cette position de défiance. Il existe même une publication portant sur 2 070 études de bioéquivalence entre génériques et princeps soumis à la FDA sur la période 1996-2007 montrant que la variabilité moyenne pour les concentrations plasmatiques au pic (C_{max} de $\pm 4,35\%$), pour l'AUC ($\pm 3,56\%$) était compatible avec la norme d'acceptabilité de 80 - 125 % et que, dans 98 % des cas, la différence était même $< \pm 10\%$ (2). Il convient de remarquer qu'en France, les normes d'acceptabilité de bioéquivalence pour les dossiers de génériques de ces principes actifs à marge thérapeutique étroite, sont de $\pm 10\%$, ce qui limite fortement les risques de non bioéquivalence lors de la substitution.

Cependant, malgré le manque d'argument scientifiquement valide, sous la pression des lobbies, certains États américains (Hawaï, Tennessee) ont rétabli le consentement du prescripteur et du patient avant substitution. En Europe, les mêmes controverses (et sans preuve formelle d'un manque d'efficacité) ont conduit certains pays comme la Suède à interdire cette substitution. Ces positions se placent dans un contexte de méfiance accrue vis à vis des génériques, notamment ceux concernant des médicaments dits « à marge thérapeutique étroite », malgré l'absence de démonstration rationnelle d'infériorité des génériques.

Quelle est la réalité dans le domaine de l'épilepsie, reconnu comme un modèle de médicaments à marge thérapeutique étroite supposant un ajustement posologique personnalisé ? Une méta-analyse (32) a recherché les études cliniques, publiées dans des revues de langue anglaise et identifiées dans les bases de données comme MEDLINE, EMBASE, et *International Pharmaceutical Abstracts* (1984 à 2008). Seules ont été sélectionnées les études contrôlées randomisées (ECR) et les études observationnelles (EO) comparant les événements de type comitiaux lors de l'utilisation d'un princeps et au moins une version générique produite par un fabricant distinct. Les autres critères de qualité de l'étude pour pouvoir être retenus dans la méta-analyse étaient une indication chiffrée sur le nombre et la graduation de la gravité des événements. Au total, 55 articles ont été identifiés mais seulement 16 (9 ECR, 1 étude prospective non randomisée, 6 EO) correspondaient à ces critères de sélection. La méthodologie de la méta-analyse a suivi les recommandations internationales en la matière (33, 34 et 35). Le faible nombre des articles répondant aux critères minimum d'analyse (30 %) est déjà une indication de la pauvreté méthodologique des études publiées comparant princeps/génériques dans le domaine de l'épilepsie.

C'est finalement sur sept ECR seulement que la méta-analyse a été conduite. Le *odd-ratio* agrégé ($n = 204$) était de 1,0 (Intervalle de confiance à 95 % : 0,7 - 1,4) indiquant l'absence de différence entre les événements comitiaux non-contrôlés chez les patients sous génériques en comparaison de ceux sous princeps autant pour la carbamazépine (36, 37 et 38) que pour l'acide valproïque (39).

En revanche, les résultats des EO montrent une tendance en défaveur des génériques qui sont considérés comme provoquant plus de crises incontrôlées. Sur les six EO, deux ont utilisé des bases de données de tiers-payant portant sur le valproate de sodium et la lamotrigine et une méthodologie très indirecte pour suivre l'efficacité des traitements. Ainsi, une étude note un retour plus important au princeps (*switchback*) après la substitution des anti-épileptiques comparée à celles des statines (12,9 % - 27,1 % vs 1,5 % - 2,9 %), interprétée comme une plus grande insatisfaction des patients et une consommation augmentée de lamotrigine générique sous-entendant une plus faible efficacité. Cependant, aucune donnée clinique sur le nombre d'événements comitiaux n'est fournie (40).

Une seconde EO, utilisant la même méthodologie d'analyse de bases de données de tiers payant, montre un taux de retour au princeps 2,5 fois plus important que pour les médicaments cardio-vasculaires pris comme index comparateur, et un plus grand nombre de consultations après substitution. En revanche, le nombre d'hospitalisations n'est pas modifié et il n'y a pas de données sur le nombre de crises sous princeps et sous générique ou après substitution (41).

Les autres EO retenues dans la méta-analyse, présentent les mêmes biais méthodologiques et les auteurs de la méta-analyse expliquent que les switchbacks notés dans ces EO, alors qu'il n'y a pas d'élément objectif d'inefficacité, doivent être attribués au caractère anxiogène de la substitution (princeps *versus* générique) et à la méfiance vis-à-vis du générique que le prescripteur transmet à son patient (effet de transfert).

Globalement, cette méta-analyse montre que les études disponibles sont souvent de qualité médiocre, souffrent de biais méthodologiques importants et ne permettent pas de conclusions valides qu'elles soient en faveur ou défaveur des génériques. En revanche, les études de bonne qualité ne montrent pas de différence significative en termes de contrôle des crises entre générique et princeps et donc ne remettent pas en cause la prescription initiale ou la substitution par un générique. Cependant, il est noté l'importance de l'effet *nocebo* de la substitution : effet d'autant plus important que l'accompagnement de la substitution aura été négligé. Du fait que la réponse thérapeutique aux traitements de l'épilepsie implique des EC notables, une information détaillée du patient et le fait d'éviter des substitutions trop fréquentes deviendront des éléments importants de la prise en charge (cf. chapitre 7.3).

Il est également possible, lors de la substitution, de mesurer les taux plasmatiques pour vérifier que l'on se trouve bien dans la zone thérapeutique, ce d'autant que la surveillance biologique des traitements anti-épileptiques est de pratique courante. En effet, cette pratique de contrôle biologique / plasmatique n'est pas propre au générique mais est recommandée en général pour les médicaments à marge thérapeutique étroite pour tenir compte des variations intra-individuelles de pharmacocinétique, notamment en initiation de traitement. L'ensemble de ces données conforte les conclusions de la commission nationale de pharmacovigilance de l'Afssaps, lors de sa séance du 29 janvier 2008 et suite à une enquête approfondie : « *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* »... « *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.* » (42).

On peut donc considérer que, dans ces conditions, l'utilisation des génériques d'antiépileptiques ne devrait pas poser problème si les mesures d'accompagnement sont en place lors de la prescription et/ou de la substitution.

4.3.3. Médicaments cardio-vasculaires

Les maladies cardio-vasculaires représentent la première consommation de soins et biens de santé (CSBM) en France, soit 12,6 % (Dress-Irdes). Dans le total des médicaments consommés,

cette classe représente 16 % en unités standardisées et 22 % en dépenses (43). En France, elle représente ainsi des enjeux économiques considérables. Notre pays est en effet le plus gros consommateur européen de médicaments avec 264,1 unités standardisées vendues par habitant (44). Nous consommons deux fois plus de statines que l'Italie ou l'Allemagne. La substitution par des génériques induit donc un impact majeur dans le contrôle des dépenses de santé. Ces médicaments cardio-vasculaires (CV) correspondent essentiellement au traitement de l'HTA, des troubles du rythme, de l'athérosclérose, de l'insuffisance cardiaque de l'hypercholestérolémie et de la diabésité. En termes de principe actif, viennent en tête les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les sartans, puis les hypolipidémiants et anti-athéromateux, puis les digitaliques et les anti-arythmiques, et enfin les vaso-dilatateurs nitrés.

Sur un mode anecdotique, et principalement dans la presse grand public et financière (*Wall Street Journal*), des articles mettant en cause l'efficacité des génériques dans le domaine cardiovasculaire ont été publiés (45, 46 et 47). Si de nombreux éditoriaux mettent en cause l'interchangeabilité génériques / princeps dans ce domaine, peu d'études cliniques ont finalement été consacrées à ce sujet.

Une méta-analyse portant sur l'ensemble des études cliniques publiées comparant l'efficacité des génériques de médicament CV vs leurs princeps a été réalisée par l'équipe de Kesselheim (2008) suivant une méthodologie rigoureuse (48), répondant aux critères reconnus pour valider les méta-analyses (33, 34 et 35). Les articles ont été sélectionnés à partir des bases de données MEDLINE, EMBASE, et *International Pharmaceutical Abstracts*, de janvier 1984 à août 2008. Les variables portant sur la conception de l'étude (randomisée, double-aveugle...), la réalisation de l'essai, les participants, les critères d'efficacité ("end-points"), l'analyse des données et les sources de financement ont été étudiées. Sur 73 articles répondant aux critères minimum de qualité, les auteurs ont identifié 47 articles qui suivaient une méthodologie irréprochable et couvrant neuf sous-classes de médicaments cardio-vasculaires, dont 38 (81 %) étaient des essais contrôlés randomisés (ECR). Sur les 26 articles exclus de l'analyse, les causes d'exclusion étaient notamment : l'absence de comparaison entre un princeps et un générique (6/26), absence d'end-point clinique (5/26) ou absence de donnée quantitative (6/26). Ils ont également étudié 43 éditoriaux consacrés au problème de la substitution.

Les résultats de cette méta-analyse montrent très clairement une équivalence d'efficacité clinique entre générique et princeps pour l'ensemble des médicaments CV. Cette égalité d'efficacité est retrouvée dans 7 sur 7 des ECR (100 %) pour les bêtabloquants, 10 sur 11 ECR (91 %) pour les diurétiques, 5 sur 7 ECR (71 %) pour les inhibiteurs des canaux calciques, 3 sur 3 ECR (100 %) des agents antiagrégants plaquettaires, 2 sur 2 ECR (100 %) pour les statines, 1 sur 1 RCT (100 %) pour les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et 1 sur 1 ECR (100 %) pour les alpha-bloquants. Parmi les médicaments à index thérapeutique étroit, l'équivalence clinique a été rapportée dans 1 sur 1 ECR (100 %) pour les anti-arythmiques de la classe 1 et 5 sur 5 ECR (100 %) pour la warfarine. L'effet global agrégé pour 30 essais correspondant à 837 patients était de -0,03 (Intervalle de confiance à 95 %, -0,15 à 0,08), indiquant l'absence de preuves de la supériorité des princeps vis-à-vis des médicaments génériques. Les auteurs concluent qu'il n'y a donc aucune preuve clinique ou biologique supportant l'idée que les médicaments princeps utilisés dans les maladies cardio-vasculaires seraient supérieurs aux médicaments génériques (et réciproquement). Cependant, malgré cette absence de preuve étayée un nombre substantiel d'éditoriaux s'exprime contre l'interchangeabilité avec des médicaments génériques (43 éditoriaux analysés, 23 (53 %) ont exprimé une opinion négative).

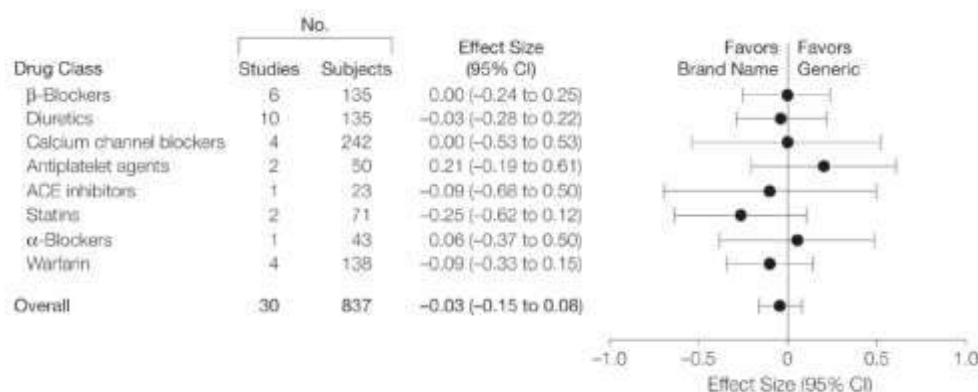


Figure n° 1 : Méta-analyse d'agrégation portant sur 30 essais contrôlés et randomisés de comparaison princeps/générique (d'après 48)

Une analyse plus détaillée par classe thérapeutique dans le domaine cardio-vasculaire montre que :

- ✓ onze études ont été consacrées au furosémide. Pour 10 d'entre elles, une équivalence thérapeutique a été retrouvée. Une seule étude montrait la plus faible efficacité d'un générique sur les trois testés mais celle-ci était ancienne (1985) et réalisée en Afrique du Sud, sans indication sur la qualité pharmaceutique du générique incriminé (49) ;
- ✓ sept études ont été consacrées aux inhibiteurs des canaux calciques. Cinq études, dont la plus large multicentrique en double aveugle portant sur l'amlodipine, n'ont pas montré de différence, en termes de contrôle de la tension artérielle (50). Deux études ont montré une légère infériorité du générique mais uniquement sur un critère électro-cardiographique et sans différence sur le contrôle de la tension artérielle (TA) ;
- ✓ dans le domaine des anticoagulants, médicaments dont la marge thérapeutique est reconnue comme étroite, onze études (dont six ECR) leur ont été consacrées. Ces études incluaient non seulement la comparaison de critères biologiques comme l'INR mais aussi la tolérance (effets indésirables) et la morbi-mortalité. Dans les six ECR, aucune différence n'a été observée (51, 52, 53, 54, 55 et 56) ;
- ✓ il en est de même pour le clopidogrel, objet d'intenses controverses et qui représente le premier médicament considéré comme non-substituable par les prescripteurs français avec 12,6 % de mention NS. Deux études montrent ainsi une activité pharmacologique antiagrégant plaquettaire non différente entre le générique et le princeps (57, 58) ;
- ✓ pour les statines, largement utilisées en France, la méta-analyse de Kesselheim *et al.* ne révèle aucune différence (48). Ces résultats ont été retrouvés dans l'étude récemment communiquée par la CNAM (59). Cette étude rétrospective a porté sur 96 406 patients recevant de la simvastatine 20 mg princeps (12,7 %) et générique (87,3 %) et suivi sur une période en moyenne de 23,3 mois. Trois critères classiques d'efficacité ont été pris en

compte : mortalité toutes causes, fréquence des infarctus et des AVC. Les courbes actuarielles sont parfaitement comparables.

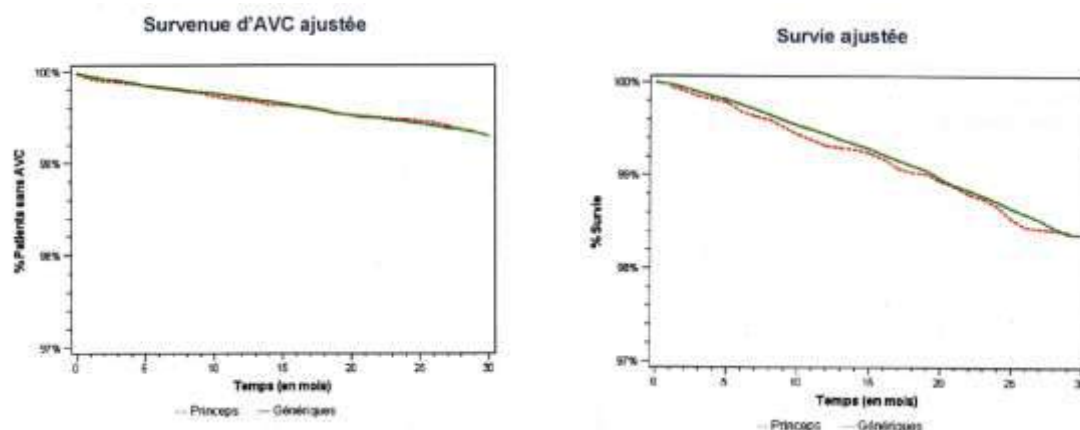


Figure n° 2 : Courbes actuarielles de survenue d'AVC et de survie ajustée entre principes et générique de simvastatine 20 mg. (d'après 59)

Ce résultat est d'autant plus probant que cette étude, par son approche globale, traduit la vie réelle des patients, incluant en particulier le niveau individuel d'observance, facteur reconnu pour contribuer à une moindre efficacité (cf. *supra*). Si celle-ci devait être plus mauvaise avec le générique, comme souvent avancé, l'efficacité globale aurait dû être plus faible comparée au princeps, ce qui n'est pas le cas. Rappelons cependant que les facteurs confondants, type impact accru de la participation financière du patient en cas de refus du générique, peuvent biaiser les comparaisons d'équivalence clinique comme cela a été montré pour les médicaments de l'hypertension (9).

4.3.4. Médicaments immunosuppresseurs

Ces médicaments sont l'archétype des traitements à marges thérapeutiques étroites qui nécessitent, compte tenu aussi de la très forte variabilité interindividuelle (métabolisme, interaction médicament / médicament ou médicament / alimentation), des adaptations posologiques basées sur les dosages plasmatiques (monitoring thérapeutique). De plus, ces produits doivent être pris au long cours et/ou infiniment (prévention du rejet chronique) avec pour objectifs d'éviter les sur- ou sous-dosages et leurs conséquences délétères (épisode de rejet aigu ou rejet chronique, effets indésirables liés à l'immunosuppression). De ce fait, une observance parfaite du patient à son traitement est essentielle, ainsi qu'une garantie de l'équivalence de l'efficacité thérapeutique des formulations princeps et génériques en cas de substitution. Le nombre de médicaments immunosuppresseurs est limité et pour certains leurs génériques sont relativement récents. Cette revue n'envisagera pas les corticostéroïdes (essentiellement utiles dans la phase immédiate post-greffe) car ils sont utilisés par voie injectable et donc la question de la bioéquivalence n'a pas de pertinence.

4.3.4.1. Ciclosporine

Ce médicament pionnier de l'immunosuppression est de moins en moins utilisé au profit de produits plus récents comme le tacrolimus (cf. *infra*). Ce médicament, lorsqu'il est utilisé par voie orale, se caractérise par un profil pharmacocinétique complexe (et notamment la phase d'absorption), largement influencé par sa formulation et par l'horaire de prise (risque d'interactions avec l'alimentation ou avec les co-médications). Plusieurs formulations génériques de ciclosporine

A (CsA) ont été considérées comme bioéquivalentes au princeps (Neoral[®], formulation microémulsion). Comme requis par les recommandations, les tests de bioéquivalence ont été réalisés sur des volontaires sains de sexe masculin, à dose unique, puis étendus à la population d'intérêt, comme les receveurs de greffe qui sont, par rapport aux volontaires sains, des sujets le plus souvent plus âgés et poly-médicamentés. Certains auteurs considèrent donc que les études de bioéquivalence menées chez le sujet sain, ne prouvent pas l'équivalence clinique entre générique et princeps (60 et 61). Il n'existe cependant que peu d'études, en situation de vie réelle, comparant les princeps et leurs génériques ; études le plus souvent indirectes qui analysent surtout les interactions médicamenteuses existant entre les immunosuppresseurs associés et les médicaments de soutien, tels que des agents antifongiques. Dans une série de transplantation d'organes solides, une différence entre princeps et générique de ciclosporine a été montrée sur la base des interactions médicamenteuses avec le sirolimus (62). Dans l'étude rétrospective (61), monocentrique de Taber *et al.* (2005), les bénéficiaires *de novo* d'une greffe rénale ont reçu de la CsA générique (n = 88) ou princeps (n = 100). Le risque d'épisode de rejet aigu chez les patients traités par le générique est apparu supérieur au risque observé pour les patients traités par le princeps (39 % vs 25 %, p = 0,04). Sur les critères de risque de rejet secondaire (13 % vs 4 % ; p = 0,03), ou nécessité d'un traitement contre le rejet aigu (essentiellement des préparations d'anticorps) (19 % vs 8 %, p = 0,02), les différences deviennent statistiquement significatives. Au plan cinétique, les patients traités avec le générique présentaient une plus grande variabilité intra-patient (p < 0,05) pour les concentrations minimales de ciclosporine. L'incidence du rejet aigu post-transplantation à six mois était significativement plus élevée chez les patients ayant reçu le générique par rapport au princeps. Cependant, malgré ces résultats apparemment indiscutables au plan statistique, les auteurs concluaient que ces différences devaient être confirmées par des études en aveugle et randomisées. Pour répondre à cette critique, une étude plus récente, multicentrique, randomisée, en ouvert, en groupes parallèles chez des patients stables transplantés rénaux, comparant six mois de traitement avec un générique autorisé en Europe, avec la période de traitement princeps (63) et utilisant comme critère principal d'efficacité, la dose totale quotidienne de ciclosporine à la fin de l'étude a été conduite sur un total de 99 patients. Les 99 patients ont permis l'analyse globale de tolérance et 78 patients ont été évalués pour le critère d'efficacité et le générique a été jugé équivalent au princeps quant à la dose quotidienne à la fin de l'étude. De plus, les taux sériques de ciclosporine étaient comparables à la fin de l'étude dans les deux populations. A l'exception d'un décès dans le groupe princeps, aucun rejet de greffe n'a été noté, et la tolérance et l'incidence des événements indésirables étaient comparables entre les groupes de traitement. Les auteurs concluaient à l'interchangeabilité entre générique et princeps chez les transplantés rénaux stables, avec un profil de tolérance similaire.

4.3.4.2. Tacrolimus

La première préparation générique de tacrolimus a été introduite sur le marché américain à la fin 2009. Ainsi, les données d'utilisation de ce générique sont limitées. Un compte-rendu d'observation, limité à quatre patients pédiatriques, qui ont été substitués du princeps au tacrolimus générique par inadvertance, a montré une baisse significative des taux plasmatiques de tacrolimus chez un patient et un rejet aigu chez un autre patient sans modification des taux sériques (64). Ces données ne sont pas exploitables compte tenu du petit effectif et de l'absence d'information sur les autres facteurs potentiels de causalité. Récemment Momper *et al.* (2011) ont publié une plus large étude rétrospective multicentrique analysant la substitution du princeps vers le générique chez des receveurs d'organes solides - rein et foie - (65). 102 substitutions ont été analysées et il a été

observé qu'un ajustement posologique a été nécessaire chez 29 % des patients avec, pour 50 % d'entre eux, la nécessité d'augmenter la dose quotidienne, tandis que pour le reste de la cohorte c'est une réduction à demi-dose qui a dû être apportée. Les concentrations résiduelles de tacrolimus et les indices de la fonction hépatique et rénale ont été enregistrés avant et après substitution chez 48 transplantés hépatiques et 55 transplantés rénaux. Chez les patients transplantés hépatiques, la concentration moyenne du tacrolimus rapportée à la dose administrée ($\pm$ SD) était $184,1 \pm 123,2$ ng / mL pour le produit de référence et $154,7 \pm 87,8$ ng / mL pour le produit générique. Les moyennes chez les patients transplantés rénaux étaient $125,3 \pm 92,7$ et $110,4 \pm 79,2$ ng / mL pour le princeps et le générique, respectivement. La variabilité inter-individuelle semblait supérieure avec le princeps comparé au générique. Aucun changement n'a été observé dans les indices biochimiques hépatiques ou rénaux et aucun cas de rejet aigu n'est survenu à la suite de la substitution. Ces résultats suggèrent que chez les patients transplantés la substitution du princeps par un générique peut être faite en toute sécurité à condition que les concentrations plasmatiques minimales recommandées soient surveillées de près à l'initiation de la substitution.

Une autre étude doit être signalée car rapportant des résultats notablement alarmants. Cette étude a comparé de façon prospective le tacrolimus princeps et un générique dans une population de transplantés rénaux (primo-prescription). Elle a mis en évidence un quasi-doublement des épisodes de rejet aigu chez les 222 patients randomisés recevant le générique. De plus, les patients du groupe générique avaient des niveaux plasmatiques significativement abaissés par rapport à ceux du groupe princeps, cette variable étant la plus étroitement associée au rejet aigu (66). Il faut cependant préciser que le médicament générique testé n'avait pas été autorisé aux USA par la FDA. Ce générique, comme d'autres commercialisés au Mexique mais non autorisés aux USA, a de plus présenté des propriétés physico-chimiques différentes du produit de référence (67). Finalement, d'autres essais non randomisés, qui montrent des résultats comparables d'infériorité avec des produits commercialisés en Inde ont été publiés (68 et 69). Ces études, qui comparent les princeps avec des médicaments qui ne peuvent pas être qualifiés *stricto sensu* de "générique", car n'ayant pas été évalués selon les critères scientifiques et réglementaires européens ou américains, ne peuvent pas être retenues dans cette revue bibliographique des études comparant les profils d'efficacité pour les génériques et leur princeps.

4.3.4.3. Mycophénolate mofétil

Même si le mycophénolate mofétil générique a été introduit sur le marché des États-Unis il y a plusieurs années, l'absence d'une plage thérapeutique plasmatique définie a limité les comparaisons entre le princeps et ses génériques. En France, à ce jour au moins 17 génériques de ce princeps ont été référencés.

Dans une série de 13 patients avec une fonction rénale stable après une transplantation rénale, les mesures de concentration plasmatique de l'acide mycophénolique, métabolite actif, étaient comparables à l'exception des concentrations à t 2 h, entre princeps et médicaments génériques. En outre, la créatininémie est restée inchangée à 12 mois après la substitution indiquant une tolérance rénale similaire (70). Bien que limitées, ces données semblent donc montrer une bioéquivalence clinique entre princeps et générique du mycophénolate mofétil.

Dans le domaine des immunosuppresseurs, plusieurs sociétés savantes et organisations professionnelles ont émis leurs propres recommandations dans leur champ respectif de compétences (rein, foie, cœur) concernant l'utilisation d'immunosuppresseurs génériques. L'*American Society of Transplantation* a recommandé la réalisation d'essais cliniques

complémentaires comparant les génériques d'immunosuppresseurs notamment dans les populations à risque, en particulier Afro-Américains et les patients pédiatriques, ainsi que le développement de programmes d'éducation visant à encourager les patients à informer leur prescripteur de la substitution d'un médicament princeps par un médicament générique (71). Des recommandations comparables ont été édictées par l'*International Society* pour la *Heart and Lung Transplantation* (72). L'*American Society of Nephrology* n'a pas publié de position particulière sur le sujet, mais la *National Kidney Foundation* a clairement approuvé l'utilisation des génériques d'immunosuppresseurs, position basée sur les avantages pharmaco-économiques potentiels de ces agents, tout en appelant également à de nouveaux essais dans des populations particulières. La Société Francophone de Transplantation a récemment publié une opinion sur la substitution des immunosuppresseurs (73). Cette société ne s'oppose pas aux génériques mais recommande une grande prudence et, globalement, prend des positions plutôt en défaveur de la substitution en s'opposant notamment à la prescription en DCI. Un document de consensus (*position statement*) a été publié très récemment par l'*American Society Bone and Marrow Transplantation* (ASBMT) dont les recommandations (74) ne remettent pas en cause l'équivalence de principe des génériques mais insistent de façon légitime sur le contexte de substitution : (1) information du patient sur la substituabilité du princeps par des génériques pour minimiser l'effet d'anxiété et encouragement de la prescription d'emblée d'un générique si risque de mauvaise adhésion du fait d'une charge financière accrue pour le patient en cas de prescription du princeps ; (2) éviter des substitutions après le choix initial ; (3) suivre les taux plasmatiques après substitution ; (4) encouragement à développer des essais observationnels bien construits pour mesurer la réelle équivalence clinique en situation chronique ; (5) réaliser des études pharmaco-économiques de minimisation des coûts tenant compte des surcoûts induits par une substitution (plus de dosages plasmatiques par exemple).

Il faut cependant souligner que l'ensemble des signataires de ces différentes recommandations déclare de nombreux liens d'intérêts avec les fabricants de princeps, élément que l'on retrouve assez systématiquement dans les prises de position anti-génériques, voire dans les études cliniques tendant à démontrer l'infériorité des génériques (cf. *supra*).

Au total, il n'existe pas d'étude de bon niveau de preuve démontrant clairement une infériorité ou une tolérance différente des immunosuppresseurs génériques vs les princeps. Comme avec les antiépileptiques, le caractère de marge thérapeutique étroite des immunosuppresseurs n'implique pas systématiquement un risque accru de non-équivalence clinique, la variabilité inter et intra-individuelle de ceux-ci étant importante et largement indépendante de la spécialité choisie. Il est donc licite de prescrire d'emblée un générique, ce qui est souvent facilité par la prise en charge initiale hospitalière.

4.3.5. Médicaments antibiotiques

Les antibiotiques sont parmi les médicaments les plus génériqués dans le monde. En effet, la très grande majorité de ces molécules ont été mises sur le marché depuis plusieurs dizaines d'années et étaient donc dans le domaine public lors du développement de la politique des génériques aux USA dans les années 1980. Il faut d'emblée considérer que compte tenu du mode d'obtention de ces produits, de leur complexité moléculaire (mélange de plusieurs composés ; impuretés et produits de dégradation) il est nécessaire de procéder, en plus des données classiques de bioéquivalence (les concentrations plasmatiques pouvant d'ailleurs être mesurées par des méthodes physico-chimiques et/ou des mesures d'activité antibactérienne), à une évaluation

rigoureuse de leur qualité pharmaceutique, complétée d'une détermination d'activité antibactérienne *in vitro* (*potency*),

Très peu d'études ont été publiées sur la bioéquivalence clinique des génériques d'antibiotiques, notamment ceux utilisés par voie orale. Ceci tient au fait que ce sont, pour la plupart, des médicaments à marge thérapeutique large (à l'exception des aminosides et des glycopeptides non utilisables *per os*), conduisant, aux posologies usuelles, à des concentrations plasmatiques très supérieures aux concentrations minimales inhibitrices (CMI) ou bactéricides (CMB) des germes rencontrés classiquement en ville. En milieu hospitalier, sur des germes plus résistants, des posologies *per os* augmentées sont courantes du fait de la bonne tolérance des aminopénicillines et céphalosporines ou bien l'utilisation de formes injectables est privilégiée.

Une étude italienne récente (79) a comparé deux génériques d'amoxicilline disponibles en Italie. Les auteurs montrent qu'après la prise d'1 g *per os*, un des deux produits testés sort des normes d'acceptabilité de bioéquivalence (intervalle de confiance à 90 % pour les rapports d'AUC : 0,8 - 1,25) mais de façon limite (IC 90 % : 0,794 - 1,013) ! Bien que signant une non bioéquivalence (au sens réglementaire du terme), et compte tenu des concentrations plasmatiques plusieurs fois supérieures à la CMI des germes sensibles atteintes avec ce générique, cette faible différence ne permet pas de considérer, d'un point de vue clinique, que l'efficacité sera différente de celle attendue.

Certaines études ont porté sur la comparaison de la qualité pharmaceutique des génériques d'antibiotiques. L'étude de Nightingale (2005) a ainsi comparé 65 génériques d'un macrolide très largement utilisé, la clarithromycine, autorisés et commercialisés dans 18 pays différents en utilisant une méthode chromatographique (76). Il montre que seulement six génériques sur 65 (9 %) présentent des teneurs en principe actif inférieures aux 95 % de la valeur théorique, les autres étant dans la zone d'acceptabilité de 95 - 105 %. Pour trois génériques la vitesse de dissolution est légèrement allongée et 20 génériques contenaient un taux de 6,11 di-*O*-methyl erythromycine A de moins de 0,8 % (masse/masse), norme maximale du fabricant du princeps. Il convient de remarquer que la biodisponibilité de ces produits n'a pas été testée et que les conséquences cliniques des différences n'ont pas été évaluées. Il n'y a pas non plus d'étude portant sur l'équivalence clinique entre princeps et génériques de qualité et de bioéquivalence comparables.

Dans une méta-analyse (77) réalisée par Veronin (2011), une recherche bibliographique exhaustive (Medline, Embase), selon la méthodologie de Chow et Liu (1997) (78), a permis d'identifier 66 études impliquant des antibiotiques, antifongiques, antiviraux et des antipaludéens. Les types d'études ont été classés en essais microbiologiques, essais pharmaceutiques, essais de bioéquivalence et essais permettant d'évaluer les paramètres cliniques. Trente-quatre des 66 études (52 %) étaient principalement des études de bioéquivalence avec 30 des 34 (88 %), démontrant une bioéquivalence. Deux des 22 études (9 %), qui utilisaient des méthodes microbiologiques et/ou physicochimiques pour estimer la qualité pharmaceutique, ont présenté une plus grande disparité en équivalence. Dix études ont comparé l'équivalence clinique et conclu à l'absence de différence significative dans les résultats entre les médicaments génériques et les princeps. Dix des 66 études (15 %) ont été publiées avant 2000 et 11 (17 %) ont été réalisées aux États-Unis. L'auteur conclut que, si la qualité pharmaceutique est conforme et que la bioéquivalence atteint la norme fixée, les génériques ont alors la même efficacité clinique que leurs princeps respectifs.

De nombreux antibiotiques ne sont utilisables que par voie injectable (IM ou IV), ce qui ne pose aucun problème de bioéquivalence, notamment en IV, qui est par définition la voie conduisant à

une biodisponibilité maximale de 100 % de la dose administrée. On pouvait donc penser que la bioéquivalence des formes injectables IV était *de facto* acquise. Il faut rappeler en effet que les recommandations internationales ne requièrent pas d'études de bioéquivalence pour les médicaments administrés par voie IV et que seul un dossier pharmaceutique de qualité est jugé nécessaire pour l'enregistrement. Cependant, une publication française très récente a suscité des interrogations sur la pertinence de ce principe (79).

Les critiques exposées dans cet article sont essentiellement fondées sur des études réalisées par une équipe colombienne qui, curieusement a fourni plusieurs résultats très contradictoires et provocateurs car remettant en cause le paradigme unanimement admis : bioéquivalence démontré (voie orale) ou non nécessaires mais assurée par la voie d'administration (voie IV) = même efficacité clinique.

Ainsi, dans un travail publié en 2009, les auteurs colombiens (80) décrivent une méthode microbiologique pour déterminer la teneur en principe actif et l'équivalence d'activité antibiotique entre les princeps et leur génériques. La méthode de dosage microbiologique était basée sur la détermination de la variation concentration-dépendante de l'effet inhibiteur de l'antibiotique sur les bactéries de référence (*B. subtilis*, *S. aureus* et *S. epidermidis*) dans une gélose ensemencée, conduisant à une relation linéaire concentration-réponse avec deux paramètres: ordonnée à l'origine (concentration) et pente (puissance). Selon cette méthodologie, les auteurs ont comparé les paramètres de 22 produits génériques : amikacine [4], gentamicine [15], et vancomycine [3] contre leur produit princeps. Les médicaments n'ont été analysés qu'à l'aide de cette mesure de l'activité *in vitro*, aucun essai chez l'animal ou chez l'Homme n'a été réalisé. Il s'agit donc d'une méthode de détermination de teneur entre princeps et générique basée sur une mesure de l'activité pharmacologique (antibactérienne). Par ailleurs, aucune méthode analytique type CLHP pour la recherche d'impuretés ou de produits de dégradation n'a été utilisée.

A l'exception d'un générique de vancomycine, qui présentait une teneur de 25 % supérieure par rapport au princeps, l'équivalence pharmaceutique a été démontrée pour 21 des 22 génériques. L'estimation d'activité était de 99,8 à 100,5 % pour les génériques d'amikacine, 99,7 à 100,2 % pour les génériques de gentamycine et de 98,5 à 99,9 % pour ceux de vancomycine. On note ainsi que, par cette méthode, les trois génériques de vancomycine testés présentaient une activité non inférieure à celle du princeps. Les auteurs affirmaient que leur méthode permettait de tester l'équivalence pharmaceutique entre génériques et princeps. Il convient cependant de noter que la variabilité intrinsèque de cette méthode est largement supérieure (de l'ordre de ± 10 %) à celle obtenue par des techniques séparatives chromatographiques.

Malgré ces résultats qui validaient la qualité pharmaceutique des génériques, cette même équipe, dans un nouvel article (81) considérait que 11 génériques d'oxacilline, tous commercialisés en Colombie, ne semblaient pas présenter la même efficacité anti-staphylococcique *in vivo* sur modèle animal que le princeps. Cependant et de façon singulière, les auteurs démontrent que les génériques testés ne présentent aucune différence par rapport aux princeps en termes de teneur en principe actif, ceci par la méthode microbiologique qu'ils avaient publiée précédemment (76). Pour mesurer l'activité *in vivo*, des souris ICR neutropéniques ont été inoculées avec une souche clinique de *S. aureus*. Les animaux ont reçu $4,14 \pm 0,18 \lg_{10}$ UFC/cuisse lorsque le traitement a débuté. Des groupes de 10 souris par produit ont reçu une dose totale allant de 2,93 à 750 mg / kg par jour et une estimation de l'effet maximal (E_{max}) et de la pente a été réalisée pour déterminer la dose bactériostatique (BD) et la dose requise pour diminuer d'un log le compte bactérien (1LKD). Les résultats semblent montrer que l'ensemble des génériques testés était indiscernables du

princeps en termes de CMI et CMB déterminé *in vitro*. Cependant, sur la base d'un Emax significativement plus faible et nécessitant une plus grande DB et 1LKD les auteurs considèrent que les génériques ne présentent pas d'équivalence d'efficacité antimicrobienne sur ce modèle expérimentale *in vivo*.

Il convient de remarquer que l'approche expérimentale souffre de nombreux biais : lots de médicaments génériques non identiques utilisés pour les essais *in vitro* et *in vivo* (certains génériques non disponibles pour les tests de teneur et d'efficacité *in vitro* mais testés *in vivo*) ; cinq lots différents du princeps comme référence ; certains génériques exclus pour des « raisons techniques » non précisées, un lot d'animaux exclus pour contamination ; ... Il est également très intéressant de noter que le princeps qui a servi de référence n'est plus commercialisé depuis plusieurs années par le laboratoire, ce qui pose la question de sa provenance et de sa qualité. Enfin, tous les génériques testés sont fabriqués en Colombie, mais non disponibles ni autorisés aux USA ou en Europe, selon les critères exigibles (de qualité et de bioéquivalence) pour tout générique.

Dans un 3^{ème} article (82), largement discuté par Gauzit et Lakdhari (79), cette même équipe colombienne met en cause l'équivalence clinique de trois formulations génériques de vancomycine par rapport au princeps dont un lot est fabriqué au Mexique et les autres aux USA. Pour les génériques comparés on relève trois produits, dont deux lots fabriqués aux USA et un en France ; un produit fabriqué aux USA ; un produit fabriqué en Argentine. Les mêmes méthodologies ont été appliquées : mesure de la teneur par méthode microbiologique, effet antibactérien *in vitro* (*potency*), activité *in vivo* sur le modèle de souris neutropéniques. De plus, une étude pharmacocinétique à dose unique a été réalisée sur les souris.

Sauf pour un produit présentant une teneur légèrement supérieure, les trois génériques de vancomycine étaient indiscernables du princeps, tant pour les résultats de teneur, que d'efficacité *in vitro* (CMI et CMB) et de pharmacocinétique sérique. Malgré ces fortes similitudes conduisant à les considérer comme équivalents, tous les produits génériques sont donnés comme inférieurs au princeps sur la base des Emax (IC 95 %) : 2,04 (1,89 à 2,19), 2,59 (2,21 à 2,98) et 3,48 (2,92 à 4,04) respectivement par rapport à 5,65 (de 5,52 à 5,78) $\lg_{10}$ UFC / g pour le princeps ($p < 0,0001$). Les auteurs expliquent ce résultat très surprenant par l'analyse de régression non linéaire qui suggère que les versions génériques de la vancomycine contiennent des « principes inhibiteurs et stimulateurs » qui provoqueraient des actions antagoniste-agonistes expliquant les différences d'activité observées *in vivo*. Aucune étude de ces substances inhibitrices n'est fournie, les génériques n'ayant pas été analysés par les méthodes chromatographiques recommandées par les pharmacopées. Sur la base de ces données pharmacologiques animales, les auteurs proclament que la position de l'OMS et de l'ensemble des agences nationales d'autorisations (FDA, EMA, etc...), selon laquelle pour des médicaments administrés par voie intraveineuse, l'équivalence pharmaceutique implique l'équivalence thérapeutique serait erronée, du moins dans le cas de la vancomycine.

Pour cette troisième étude référencée dans l'analyse de Gauzit et Lakdhari (79), les mêmes critiques méthodologiques peuvent être faites, notamment l'utilisation de plusieurs lots différents, tant pour les princeps que pour les génériques, sans notion de date de fabrication, donc sans possibilité de connaître la dégradation éventuelle par rapport à la péremption. L'étude a été conduite sur une période totale de sept ans, impliquant des lots divers et des différences temporelles entre les manipulations déterminant la teneur et l'activité antibactérienne *in vitro* et les essais *in vivo* et donc avec des lots différents. De plus le princeps Lilly avait une date de péremption fin 2005 et les auteurs indiquent que les solutions ont été congelées pour être utilisées durant toute

l'étude, soit une conservation d'au moins quatre ans. De ce fait et en l'absence de recherche d'une éventuelle dégradation des produits testés par des méthodes séparatives, il n'est pas possible d'exclure des biais expérimentaux majeurs pouvant expliquer ces surprenantes affirmations et invalider la totalité des conclusions cliniques et pharmacologiques formulées par les auteurs.

A ce jour, aucune autre équipe n'a confirmé ces résultats. En revanche, une équipe de la FDA, a publié une étude réalisée dans deux laboratoires indépendants sur la qualité pharmaceutique et l'activité *in vivo*, sur modèle animal, de l'ensemble des génériques de vancomycine autorisés aux USA (83). Ces deux équipes ont utilisé des méthodes séparatives différentes mais validées (UPLC et CLHP respectivement) pour analyser les substances connexes présentes dans la vancomycine (selon la Pharmacopée britannique - BP). Des résultats similaires ont été obtenus par les deux laboratoires ; les produits testés contenaient de 90 à 95 % de vancomycine B (composant actif) par la méthode CHLP de la BP et de 89 à 94 % par UPLC. Les impuretés totales étaient de 5 à 10 % par la méthode CLHP de la BP et de 6 à 11 % par l'UPLC. Aucune impureté unique n'était en concentration > 2,0 %, et la teneur en impureté était $\leq 2,0$ % pour tous les produits. Une certaine variabilité dans les profils d'impuretés des différents produits a été observée, mais aucune présence de produits nocifs n'a été identifiée avec les six produits testés par les auteurs américains. De façon remarquable, les paramètres de qualité de tous les produits testés étaient meilleurs que les critères d'acceptation Pharmacopée US.

Une étude de confirmation a été réalisée sur les mêmes génériques américains utilisant une autre méthode originale par CLHP avec détection par barrette de diodes et spectrométrie de masse, dûment validée. Comme dans l'étude précédente, l'ensemble des génériques était conforme aux normes de l'USP en teneur, profil d'impureté et activité antibactérienne (84).

Un autre sujet d'inquiétude avec les antibiotiques, utilisés par voie orale, concerne les formes orales pédiatriques et les critères de saveur (aromatisation, palatabilité) différent entre génériques et princeps qui pourrait entraîner non pas une perte d'activité antibiotique, mais une moindre efficacité thérapeutique par mauvaise observance (85). Cette observation n'est pas systématique et dans certains cas, aucune différence de saveur et d'acceptabilité n'est retrouvée. Cependant il faut noter que cette question n'est pas spécifique et limitée aux formulations génériques, certains princeps pouvant être moins palatables que les génériques qui sont parfois mieux étudiés et formulés.

En conclusion, les interrogations sur l'équivalence clinique des formes injectables d'antibiotiques semblent fondées sur des études issues d'une seule équipe, qui n'ont pas été reproduites par d'autres équipes et avec des méthodologies critiquables et qui concernent essentiellement des génériques non utilisés aux USA ou en Europe. Ces données semblent insuffisantes pour conduire à invalider ou réformer le paradigme équivalence pharmaceutique : équivalence clinique, unanimement accepté par l'OMS et les autorités d'évaluation et d'enregistrement. De plus, les bases scientifiques d'une inéquivalence clinique entre formes injectables IV pharmaceutiquement similaires sont inexistantes. Un point d'information sur les génériques d'antibiotiques injectables a été récemment publié par l'ANSM (86).

4.3.6. Conclusion

Cette revue exhaustive de la littérature décrivant les études cliniques ou autres études observationnelles réalisées pour comparer les profils pharmacocinétiques et profils d'efficacité thérapeutique des princeps et de leurs génériques, au décours de la vie réelle, et en phase de

substitution, n'a pas permis de mettre en évidence un quelconque défaut de "bio-inéquivalence" ou de non efficacité thérapeutique des génériques. Il n'y a pas d'étude scientifique, de niveau de preuve acceptable, pour établir que les génériques sont moins efficaces que leurs princeps, et ce dans différentes classes thérapeutiques, y compris les classes comme les antiépileptiques ou les immunosuppresseurs à marge thérapeutique étroite (et pour lesquelles d'ailleurs la marge de bioéquivalence à atteindre pour obtenir l'AMM est resserrée). En revanche, beaucoup des études identifiées dans cette revue exhaustive sont utilisées "ponctuellement" pour servir de "preuve" de la moindre efficacité des génériques par rapport aux princeps. Ces citations ponctuelles oublient cependant de citer les contre-exemples nombreux et les biais méthodologiques inhérents à ce type d'étude, ainsi que les nombreuses critiques sur l'indépendance et la transparence de ces mêmes études.

On peut conclure qu'au plan scientifique et selon la démarche "evidence-based", il n'y a aucun argument pour considérer que les génériques seraient "moins efficaces" que leurs princeps. Cependant, il est important de noter que ces études ont permis de mettre en évidence, au-delà du générique lui-même, l'influence de nombreux autres facteurs déterminants dans l'efficacité thérapeutique et la tolérance au traitement, tels notamment que les événements contextuels ; événements contextuels qu'il convient de prendre en compte pour faciliter l'acceptation du générique dans l'offre de soins.

Il faut donc recentrer les efforts sur les vrais problèmes que posent l'utilisation du générique, i.e. les questions de la formation des professionnels de santé, prescripteurs et pharmaciens, (cf. chapitre 7.3) et l'accompagnement des patients pour que la "filière générique" soit exploitée en connaissance des avantages et des inconvénients qu'elle comporte pour qu'*in fine* le rapport "bénéfice / risque" soit toujours positif.

Ainsi, si l'on peut raisonnablement conclure qu'il n'y a pas à craindre de la "qualité" au sens large des génériques, et que leur profil d'efficacité reste identique (à la variabilité inter-individuelle près) à celui des princeps qu'ils copient, c'est bien dans le "circuit d'utilisation" des génériques que se situent les problèmes avec des patients peu ou mal avertis, des patients influencés par des informations négatives qui contribuent à cet effet *nocebo* contextuel, des professionnels de santé (médecins prescripteurs, pharmaciens dispensateurs) qui ne se prêtent pas suffisamment à l'éducation thérapeutique et à l'accompagnement de la substitution.

Bibliographie

- (1) Schuirmann DJ. A comparison of the two one-sided tests procedure and the power approach for assessing the equivalence of average bioavailability. *J. Pharmacokinet Biopharm.* 1987; 15: 657-80
- (2) Davit BM, Nwakama PE, Buehler GJ, Conner DP, Haidar SH, Patel DT, Yang Y, Yu LX, Woodcock J. Comparing generic and innovator drugs: a review of 12 years of bioequivalence data from the United States Food and Drug Administration. *Ann Pharmacother.* 2009; 43 (10): 1583-97
- (3) Miller FG, Kaptchuck TJ. The power of context: reconceptualize the placebo effect. *J R Soc Med* 2008; 101:222-5
- (4) Kaptchuck TJ. Effects of interpretative bias on research evidence. *BMJ* 2003; 236: 1453-5
- (5) Kaptchuck TJ, Kerlley JM, Conboy LA, Davis RB, Kerr CE, Jacobson EE *et al.* Components of the placebo effect: a randomised controlled clinical trial in patients with irritable bowel syndrome. *BMJ* 2008; 336: 999-1003
- (6) Greene AJ, Kesselheim AS . Why do the same drugs look different? Pills, trade dress, and public health. *NEJM* 2011; 365: 83-9

- (7) Avorn J, Monette J, Lacour A, *et al.* Persistence of use of lipid-lowering medications: a cross-national study. *JAMA* 1998; 279: 1458-62
- (8) Shrank WH, Hoang T, Ettne SL, Glassman PA, Nair K, DeLapp D *et al.* The implications of choice prescribing generic or preferred pharmaceuticals improves medication adherence for chronic conditions. *Arch Intern Med* 2006; 166: 332-7
- (9) Shah NR, Hirsch AG, Zacker C, *et al.* Predictors of first-fill adherence for patients with hypertension. *Am J Hypertens.* 2009; 22: 392-6 (a)
- (10) Shah NR, Hirsch AG, Zacker C, *et al.* Factors associated with first-fill adherence rates for diabetic medications: a cohort study. *J Gen Intern Med.* 2009; 24: 233-7 (b)
- (11) Pouteau L. Evolution des stratégies des laboratoires pharmaceutiques face à l'émergence sur le marché de ville des génériques en France. Thèse de Pharmacie Université Paris 12, n° 162/2008, soutenue le 5/07/2010
- (12) Mutualité française. Bilan de 25 ans de politique du médicament générique. Octobre 2008
Disponible sur www.mutualite.fr.
- (13) Greene AJ, Kesselheim AS. Pharmaceutical marketing and the new social media. *NEJM* 2010; 362: 2087-9
- (14) McCartney M. Generic drugs: protest group was not quite what it seemed. *BMJ* 2010; 340: c1514
- (15) Kesselheim AS. The backlash against bioequivalence and the interchangeability of brand-name and generic drugs. *CMAJ* 2011 Sep 6; 183 (12):1350-1
- (16) Chidambaram A, cité dans Frost & Sullivan : le marché européen des traitements des troubles bipolaires connaît un ralentissement à court terme, alors que les médicaments les plus vendus ne sont plus protégés par un brevet.
Accessible sur <http://www.frost.com/prod/servlet/press-release.pag?docid=263984586>
- (17) Borgheini G. The bioequivalence and therapeutic efficacy of generic versus brand-name psychoactive drugs. *Clin Ther* 2003; 25: 1578-92
- (18) Vergouwen AC, Bakker A. Adverse effects after switching to a different generic form of paroxetine: Paroxetine mesylate instead of paroxetine HCl hemihydrate (in Dutch). *Ned Tgdschr Geneeshd.* 2002; 146: 811-2
- (19) Bellnier TJ, Singh RP *et al.* Evaluation of the interchangeability of generic clozapine with brand name Clozaril. In: Program and abstracts of the 152nd Annual Meeting of the American Psychiatric Association; May 15-20, 1999; Washington, DC. Abstract 673
- (20) Kluznik JC, Walbek NH, Farnsworth MG, Melstrom K. Clinical effects of a randomized switch of patients from clozaril to generic clozapine. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (Suppl 5): 14-7
- (21) Makela EH, Cutlip WD, Stevenson JM *et al.* Branded versus generic clozapine for treatment of schizophrenia. *Ann Pharmacother.* 2003; 37 (3): 350-3
- (22) Kelly RE Jr, Cohen LJ, Semple RJ *et al.* Relationship between drug company funding and outcomes of clinical psychiatric research. *Psychol Med* 2006; 36: 1647-56
- (23) Perlis RH, Perlis CS, Wu Y *et al.* Industry sponsorship and financial conflict of interest in the reporting of clinical trials in psychiatry. *Am J Psychiatr* 2005; 162: 1957-60
- (24) Moncrieff J. Clozapine v. conventional antipsychotic drugs for treatment-resistant schizophrenia: a re-examination. *Br J Psychiatry* 2003 ; 183: 161-6
- (25) Bottero A. Conflits d'intérêts aux USA : dans quelles proportions ?
Neuropsychiatrie : Tendances et Débats 2009 ; 36 : 71-3
- (26) Perucca E, Albani F, Capovilla G, Bernardina BD, Michelucci R, Zaccara G. Recommendations of the Italian League against Epilepsy working group on generic products of antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2006; 47 Suppl 5:16-20
- (27) Jobst BC, Holmes GL. Prescribing antiepileptic drugs: should patients be switched on the basis of cost? *CNS Drugs* 2004; 18 (10): 617-28
- (28) Makus KG, McCormick J. Identification of adverse reactions that can occur on substitution of generic for branded lamotrigine in patients with epilepsy. *Clin Ther* 2007; 29 (2): 334-41
- (29) Welty TE, Pickering PR, Hale BC, Arazi R. Loss of seizure control associated with generic substitution of carbamazepine. *Ann Pharmacother* 1992; 26 (6): 775-7
- (30) Wyllie E, Pippenger CE, Rothner AD. Increased seizure frequency with generic primidone. *JAMA* 1987; 258 (9):1216-7

- (31) Sipkoff M. The epilepsy battle in the war between brands and generics. *Manag Care* 2008; 17 (3): 24-7
- (32) Kesselmeim AS, Stedman MR, Bubrick EJ, Gagne JJ, Misono AS *et al.* Seizure outcome following use of generics vs brand-name antiepileptic drugs: a systematic review and meta-analysis. *Drugs* 2010; 70 (5): 605-21
- (33) Jadad AR, Moore RA, Carroll D, *et al.* Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Controlled clinical trials* 1996 Feb; 17 (1): 1-12
- (34) Deeks, JJ.; Dinnes, J.; D'Amico, R., *et al.* Evaluating non-randomised intervention studies. In: Wells, G.; Shay, B., editors. Data extraction for non randomized systematic reviews. Vol. 7. Ottawa: University of Ottawa; 2003
- (35) Elbourne DR, Altman DG, Higgins JP, Curtin F, Worthington HV, Vail A. Meta-analyses involving cross-over trials: methodological issues. *Int J Epidemiol* 2002; 31 (1): 140-9
- (36) Oles KS, Penry JK, Smith LD, Anderson RL, Dean JC, Riela AR. Therapeutic bioequivalency study of brand name versus generic carbamazepine. *Neurology* 1992 Jun; 42 (6): 1147-53
- (37) Jumao-as A, Bella I, Craig B, Lowe J, Dasheiff RM. Comparison of steady-state blood levels of two carbamazepine formulations. *Epilepsia* 1989; 30 (1): 67- 70
- (38) Silpakit O, Amornpichetkoon M, Kaojarern S. Comparative study of bioavailability and clinical efficacy of carbamazepine in epileptic patients. *Ann Pharmacother* 1997; 31 (5): 548-52
- (39) Vadney VJ, Kraushaar KW. Effects of switching from Depakene to generic valproic acid on individuals with mental retardation. *Mental retardation* 1997; 35 (6): 468-72
- (40) Andermann F, Duh MS, Gosselin A, Paradis PE. Compulsory generic switching of antiepileptic drugs: high switchback rates to branded compounds compared with other drug classes. *Epilepsia* 2007; 48 (3): 464-9
- (41) LeLorier J, Duh MS, Paradis PE, *et al.* Clinical consequences of generic substitution of lamotrigine for patients with epilepsy. *Neurology* 2008; 27: 2179-86
- (42) ANSM. Substitution des médicaments antiépileptiques dans l'épileptie. Information destinée aux médecins généralistes, neurologues, pédiatres et neuropédiatres (25/07/2008). Accessible sur [http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Substitution-des-medicaments-antiepileptiques-dans-l-epilepsie/\(language\)/fre-FR](http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Substitution-des-medicaments-antiepileptiques-dans-l-epilepsie/(language)/fre-FR)
- (43) Le Pen C, Lemasson H, Roulliere-Lelidec C, La consommation médicamenteuse dans 5 pays européens : une réévaluation. Étude pour le LEEM, avril 2007
- (44) IMS. Consommation pharmaceutique et santé publique. Rapport préparé pour le LEEM, 2009
- (45) Saul S, Berenson A. Maker of Lipitor digs in to fight generic rival. *New York Times* 2007 Nov 3: A1
- (46) Beck M. Inexact copies: how generics differ from brand names. *Wall Street Journal* 2008 Apr 22: D1
- (47) Rockoff J. Cost of medicine could increase. *Baltimore Sun* 2008 Jun 17:1A
- (48) Kesselheim AS, Misono AS, Lee JL, Stedman MR, Brookhart A, Choudhry NK, William H, Shrank WH. Clinical Equivalence of Generic and Brand-Name Drugs Used in Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2008; 300 (21): 2514-26
- (49) Meyer BH, Muller FO, Swart KJ, Luus HG, Werkman IM. Comparative bio-availability of four formulations of furosemide. *S Afr Med J* 1985; 68 (9): 645-47
- (50) Kim SH, Kim YD, Lim DS, *et al.* Results of a phase III, 8-week, multicenter, prospective, randomized, double-blind, parallel-group clinical trial to assess the effects of amlodipine camsylate *versus* amlodipine besylate in Korean adults with mild to moderate hypertension. *Clin Ther* 2007; 29 (9): 1924-36
- (51) Handler J, Nguyen TT, Rush S, Pham NT. A blinded, randomized, crossover study comparing the efficacy and safety of generic warfarin sodium to Coumadin. *Prev Cardiol* 1998; 4: 13-20
- (52) Pereira JA, Holbrook AM, Dolovich L, *et al.* Are brand-name and generic warfarin interchangeable? *Ann Pharmacother* 2005; 39 (7-8): 1188-93
- (53) Paterson JM, Naglie G, Laupacis A, Stukel T. Clinical consequences of generic warfarin substitution. *JAMA* 2006; 296 (16): 1969-72
- (54) Lee HL, Kan CD, Yang YJ. Efficacy and tolerability of the switch from a branded to a generic warfarin sodium product. *Clin Ther* 2005; 27 (3): 309-19
- (55) Milligan PE, Banet GA, Waterman AD, Gatchel SK, Gage BF. Substitution of generic warfarin for Coumadin in an HMO setting. *Ann Pharmacother* 2002; 36 (5): 764-8

- (56) Weibert RT, Yaeger BF, Wittkowsky AK, *et al.* A randomized, crossover comparison of warfarin products in the treatment of chronic atrial fibrillation. *Ann Pharmacother* 2000; 34 (9): 981-8
- (57) Rao TR, Usha PR, Naidu MU, Gogtay JA, Meena M. Bioequivalence and tolerability study of two brands of clopidogrel tablets, using inhibition of platelet aggregation and pharmacodynamic measures. *Curr Ther Res Clin Exp* 2003; 64 (9): 685-96
- (58) Ashraf T, Ahmed M, Talpur MS, *et al.* Competency profile of locally manufactured clopidogrel Lowplat and foreign manufactured clopidogrel Plavix in patients of suspected ischemic heart disease. *J Pak Med Assoc* 2005; 55 (10): 443-8
- (59) CNAM, Paris. Conférence de presse, juin 2012
- (60) Pollard S, Nashan B, Johnston A, Hoyer P, Belitsky P, Keown P, Helderma H; CONSENT: Consensus on Substitution in European Transplantation. A pharmacokinetic and clinical review of the potential clinical impact of using different formulations of cyclosporin A. *Clin Ther.* 2003 Jun; 25 (6): 1654-69
- (61) Taber DJ, Baillie GM, Ashcraft EE, Rogers J, Lin A, Afzal F, Baliga P, Rajagopalan PR, Chavin KD. Does bioequivalence between modified ciclosporine formulations translate into equal outcomes? *Transplantation* 2005 Dec 15; 80 (11):1633-5
- (62) Kovarik JM, Noe A, Wang Y, *et al.* Differentiation of innovator versus generic ciclosporine via a drug interaction on sirolimus. *Eur J Clin Pharmacol.* 2006; 62: 361-6
- (63) Vítko S, Ferkl M. Interchangeability of ciclosporin formulations in stable adult renal transplant recipients: comparison of Equoral and Neoral capsules in an international, multicenter, randomized, open-label trial. *Kidney Int Suppl.* 2010 Mar; (115): S12-6
- (64) Abdunour HA, Araya CE, Dharnidharka VR. Comparison of generic tacrolimus and Prograf drug levels in a pediatric kidney transplant program. *Pediatr Transplant.* 2010; 14 (8): 1007-11
- (65) Momper JD, Ridenour TA, Schonder KS, Shapiro R, Humar A, Venkataramanan R. The impact of conversion from prograf to generic tacrolimus in liver and kidney transplant recipients with stable graft function. *Am J Transplant.* 2011 Sep; 11 (9): 1861-7
- (66) Corzo H, *et al.* A post-hoc analysis of the safety and efficacy of tacrolimus (Prograf) versus a generic formulation of tacrolimus (Tenacrine) as primary immunosuppressive therapy in LRD and CAD adults and pediatric renal transplant recipients. Presented at the 22nd International Congress of the Transplantation Society, 2008. August 10-14, 2008, Sydney, Australia ; cité dans (74) Cutler C, Kesselheim A, Gabardi S, Andersson BS, Carpenter P, Khoury HJ. Generic Immunosuppressants in Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011; 7: 285-90
- (67) Petan JA, Undre N, First MR, *et al.* Physiochemical properties of generic formulations of tacrolimus in Mexico. *Transplant Proc.* 2008; 40: 1439-42
- (68) Guleria S, Kamboj M, Chatterjee A, *et al.* Generic tacrolimus (Pan Graf) in renal transplantation: an experience of 155 recipients in India. *Transplant Proc.* 2008; 40: 2237-39
- (69) Kim SJ, Huh KH, Han DJ, *et al.* A 6-month, multicenter, single arm pilot study to evaluate the efficacy and safety of generic tacrolimus (TacroBell) after primary renal transplantation. *Transplant Proc.* 2009; 41: 1671-74
- (70) Videla C, Godoy C. Converting to a generic formulation of mycophénolate mofetil in stable kidney transplant recipients: 1 year of drug surveillance and outcome. *Transplant Proc.* 2007; 39: 602-5
- (71) Alloway RR, Isaacs R, Lake K, *et al.* Report of the American Society of Transplantation conference on immunosuppressive drugs and the use of generic immunosuppressants. *Am J Transplant.* 2003; 3: 1211-5
- (72) Uber PA, Ross HJ, Zuckermann AO, *et al.* Generic drug immunosuppression in thoracic transplantation: an ISHLT educational advisory. *J Heart Lung Transplant.* 2009; 28: 655-60
- (73) Le Meur Y, Sebbag L, Anglicheau D, Kamar N, Billaud E, Hulin A, Marquet P. SFT : 2011, Recommandation de la Société Francophone de Transplantation sur l'utilisation des génériques des immunosuppresseurs. Disponible sur le site de la Société Francophone de Transplantation. <http://www.transplantation-francophone.org/modules/news/article.php?storyid=73>
- (74) Cutler C, Kesselheim A, Gabardi S, Andersson BS, Carpenter P, Khoury HJ *et al.* Generic Immunosuppressants in Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011; 17: 285-90
- (75) Del Tacca M, Pasqualetti G, Di Paolo A, Virdis A, Massimetti G, Gori G, *et al.* Lack of pharmacokinetic bioequivalence between generic and branded amoxicillin formulations. A post-marketing clinical study on healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2009; 68: 34-42

- (76) Nightingale CH. A survey of the quality of generic clarythromycin products from 18 countries. *Clin Drug Invest* 2005; 25: 135-52
- (77) Veronin MA. Should we have concerns with generic versus brand antimicrobial drugs? A review of issues. *J Pharm Health Services Res* 2011; 2 (3): 135-50
- (78) Chow SC, Liu JP. Meta-analysis for bioequivalence review. *J Biopharm Stat* 1997; 7 (1): 97-111
- (79) Gauzit R, Lakdhari M. Generic antibiotic drugs: Is effectiveness guaranteed? *Médecine et maladies infectieuses* 2012; 42: 141-8
- (80) Zuluaga AF, Agudelo M, Rodriguez CA, Vesga O. Application of microbiological assay to determine pharmaceutical equivalence of generic intravenous antibiotics. *BMC Clin Pharmacol* 2009; 9: 1
- (81) Rodriguez CA, Agudelo M, Zuluaga AF, Vesga O. *In vitro* and *in vivo* comparison of the anti-staphylococcal efficacy of generic products and the innovator of oxacillin. *BMC Infect Dis* 2010; 10: 153
- (82) Vesga O, Agudelo M, Salazar BE, Rodriguez CA, Zuluaga AF. Generic vancomycin products fails *in vivo* despite being pharmaceutical equivalents of the innovator. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 3271-9
- (83) Nambiar S, Madurawe R., Zuk SM, Khan SR, Ellison CD, Faustino PJ *et al.* Product quality of parenteral vancomycin products in the United States *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56 (6): 2819-23
- (84) Hadwiger ME., Sommers C., Mans D., Patel V., Boyne MT. Quality assessment of U.S. marketplace vancomycin for injection products using high-resolution liquid chromatography-mass spectrometry and potency assays. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56 (6): 2824-30
- (85) Cohen R, de la Rocque F, Lecuyer A, Wollner CS, Bodin MJ, Wollner. A. Study of the acceptability of antibiotic syrups, suspensions and oral solutions prescribed to pediatric outpatients. *Eur J Pediatr* 2009; 168: 851-7
- (86) Afssaps. Point d'information sur les actions de l'Afssaps concernant les génériques d'antibiotiques par voie injectable. 2012, Disponible sur http://ansm.sante.fr/.../Point-info_120322_antibiotiques-injectable.

CHAPITRE 5. RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT ET NOTICES DES MÉDICAMENTS GÉNÉRIQUES

5.1. Toute autorisation de mise sur le marché d'un médicament comporte en annexe « un résumé des caractéristiques du produit » et une notice

- ✓ Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) est destiné aux professionnels de santé, comporte une synthèse de diverses informations relatives à un médicament donné, notamment les indications thérapeutiques, les contre-indications, la posologie et le mode d'utilisation, les effets indésirables potentiels, les incompatibilités à éviter avec d'autres médicaments ou certains aliments etc., ...
- ✓ La notice est destinée à être incluse dans le conditionnement de la spécialité pharmaceutique, elle détaille les informations destinées aux patients.
Depuis le 30 octobre 2005 pour les procédures européennes et le 7 mai 2008 pour les procédures nationales des essais de lisibilité des notices sont exigés. L'objectif est que 90 % des adultes sachant lire et écrire soient capables de localiser les informations et que 90 % d'entre eux puissent les comprendre.

5.2. Par principe, le RCP et la notice du médicament générique sont identiques à celles du médicament princeps

Résultante logique de son équivalence, en dehors de cas particulier, les informations figurant dans les rubriques du RCP et de la notice d'un médicament générique, plus spécifiquement celles liées à l'efficacité et à la sécurité sont *identiques* à celles du médicament princeps. Ainsi, les essais de lisibilité des notices s'appliquent aussi bien pour les médicaments génériques que pour les princeps.

5.3. Quelques différences peuvent cependant exister

- ✓ En fonction des excipients : les excipients dits à *effets notoires* lorsqu'ils sont présents dans la formulation *aussi bien du générique que du princeps* sont systématiquement mentionnés dans la notice car ils peuvent être à l'origine d'effets indésirables chez certains patients ;
- ✓ Des différences dans la notice et le RCP entre le générique et le princeps peuvent aussi exister lorsque le générique a été autorisé dans le cadre d'une procédure européenne d'enregistrement, de reconnaissance mutuelle ou décentralisée et que le princeps bénéficie d'une autorisation nationale avec les informations afférentes. Il n'est pas possible dans ce cas de modifier au niveau national les termes de l'autorisation et notamment le contenu de la notice et du RCP ;
- ✓ Toutefois, sauf dans de rares exceptions, ces différences sont minimales et ne sont pas de nature à modifier sensiblement le niveau d'information du prescripteur ou du patient. Si tel était le cas, l'autorisation serait refusée ;
- ✓ Il arrive même que, par ce biais de décalage de procédure, des RCP de médicaments génériques soient mieux actualisés que les RCP des médicaments princeps en circulation ;
- ✓ Lorsque le laboratoire du médicament générique informe l'ANSM de la présence d'un brevet protégeant le princeps sur une indication thérapeutique, l'Agence en tient compte et supprime l'indication brevetée dans le libellé du RCP générique. Cette différence n'a pas en pratique d'incidence puisqu'elle n'empêche ni l'inscription de la spécialité au répertoire ni la substitution par le pharmacien.

CHAPITRE 6. PHARMACOVIGILANCE

6.1. Règles générales en matière de pharmacovigilance

La surveillance après la mise sur le marché des médicaments génériques n'est pas différente de celle des princeps. En effet la même réglementation concerne toutes les entreprises exploitant des médicaments, qu'il s'agisse de génériques ou de princeps.

Cette réglementation vient récemment d'évoluer à travers la nouvelle législation pharmaceutique européenne applicable depuis juillet 2012 (1). En pratique, toute entreprise exploitant un médicament se doit :

- d'enregistrer tous les effets indésirables suspectés d'être dus à un médicament, dont la définition a été élargie, ainsi que toutes les informations de suivi, dont elle a connaissance et de les soumettre à la base de données européenne « Eudravigilance » ;
- de transmettre aux autorités de santé, des rapports périodiques actualisés de sécurité contenant toutes les données relatives aux bénéfices et aux risques des médicaments ainsi qu'une évaluation scientifique de leur rapport bénéfice / risque ;
- de mettre en œuvre un système de gestion des risques, avec notamment la mise en place de mesures destinées à réduire la survenue ou l'intensité des effets indésirables liés à l'utilisation des médicaments ainsi que l'évaluation de leur impact et/ou la réalisation d'études post-AMM ;
- de préparer et mettre à jour un dossier permanent du système de Pharmacovigilance.

Pour respecter ces obligations, chaque entreprise, et c'est également le cas de celles exploitant des médicaments génériques, doit disposer en permanence des services d'une personne qualifiée, responsable de la pharmacovigilance, résidant et exerçant dans l'Espace économique européen. Elle doit aussi disposer au niveau national d'une personne de référence en matière de pharmacovigilance, médecin ou pharmacien, rattachée à la personne qualifiée européenne qui est déclarée à l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et produits de santé (ANSM). Comme dans tout établissement pharmaceutique, il faut rappeler que le pharmacien responsable de l'entreprise (article R5124.36 du CSP) organise et surveille l'ensemble des opérations pharmaceutiques et notamment la pharmacovigilance.

Il est à noter que cette nouvelle réglementation a introduit quelques nuances dans les obligations des entreprises exploitant des médicaments génériques, répondant d'une part au principe de ne pas dupliquer les activités et d'autre part à celui de proportionner les demandes réglementaires aux risques posés par les médicaments.

Ainsi comme pour les princeps pour lesquels les rapports périodiques actualisés de sécurité ne sont pas exigibles, ceux-ci ne sont pas requis pour les médicaments génériques. Ils ne le sont pour les princeps anciens et leurs génériques que s'il existe une préoccupation en matière de pharmacovigilance, car dépendante essentiellement du principe actif. De même pour les plans de gestion des risques désormais obligatoires pour tout nouveau dossier d'autorisation de mise sur le marché, tous les chapitres ne devront pas être complétés pour les médicaments génériques ; cela dépend des molécules et non pas du statut des génériques.

Au même titre que tous les établissements pharmaceutiques, ceux qui exploitent des génériques sont régulièrement inspectés par l'ANSM notamment sur la gestion de la pharmacovigilance, afin

de contrôler et ainsi garantir la qualité de l'organisation et vérifier que les procédures mises en place sont correctement appliquées. L'ANSM avait mis en place dès 2007, un programme spécifique d'inspections des laboratoires de médicaments génériques, dans le cadre du renforcement de la surveillance du risque et du bon usage des médicaments, dont le but était de contrôler les activités de pharmacovigilance. Il avait été noté encore en 2010, la nécessité d'améliorer les systèmes de pharmacovigilance tant d'un point de vue de l'organisation que des ressources par les établissements orientés dans la mise sur le marché de médicaments génériques avec en particulier une meilleure maîtrise des prestataires utilisés pour ces activités (2).

6.2. Spécificités de la Pharmacovigilance des médicaments génériques

Il existe cependant des particularités dans la pharmacovigilance des génériques (3). Elles portent à la fois sur la difficulté d'attribuer à un générique donné les effets indésirables notifiés, mais aussi, lorsque ceux-ci surviennent, à en identifier l'origine et le mécanisme. La pharmacovigilance des médicaments génériques est importante car elle permet d'identifier les moyens d'optimiser l'utilisation des génériques.

6.2.1. Attribution d'un effet indésirable au médicament effectivement pris par le malade

- ✓ Sous-notification en général des effets indésirables : les médicaments génériques n'étant disponibles sur le marché qu'à l'expiration du brevet de la spécialité de référence concernée, le taux de notification des effets indésirables concernant la molécule (princeps + générique) à cette période, est nettement plus faible que dans les premières années qui suivent le lancement du produit princeps. Le profil de sécurité d'emploi est habituellement bien cadré à ce stade et connu des utilisateurs ;
- ✓ Il existe, en revanche, une attribution trop fréquente au princeps des effets indésirables constatés. En effet, certains médecins lorsqu'ils constatent un effet indésirable l'attribuent directement au médicament princeps lors de leur notification, ceci d'autant plus fréquemment qu'ils ne connaissent souvent pas le médicament qui a été effectivement délivré au malade ;
- ✓ Les déclarants sont de plus en plus fréquemment des pharmaciens d'officine, notamment lors de renouvellement, et maintenant les malades eux mêmes. Quel que soit le déclarant ces dossiers sont souvent peu documentés, par manque de données médicales complètes.

6.2.2. Nature des effets indésirables

- ✓ Les effets indésirables sont dans la majorité des cas identiques à ceux du produit princeps. Ils sont dans ce cas attribuables comme pour le princeps à la molécule concernée ;
- ✓ L'attention doit malgré tout être attirée dans deux circonstances particulières : l'augmentation globale de l'incidence des effets indésirables (mais sans différence qualitative du profil de tolérance), voire l'apparition d'effets indésirables nouveaux ou l'augmentation spécifique d'un effet indésirable donné. Dans ce cas ils peuvent être en rapport avec :
 - un excipient à effet notoire absent du princeps, pouvant potentiellement être à l'origine de réactions allergiques ou de troubles digestifs essentiellement. Ce type d'effets indésirables est rarement rapporté. Pour les personnes supposées allergiques à

la formulation spécifique d'un générique, le pharmacien pourra alors choisir un autre générique dépourvu de l'excipient allergisant s'il est identifié en tant que tel (4),

- un effet de type « *nocebo* » (5), effet indésirable ou manque d'efficacité habituellement portant sur des signes fonctionnels, la plupart du temps bénins, mais pouvant être ressentis de manière pénible par le malade (ex : troubles digestifs divers). Ces signes d'origine psychique sont liés à l'inquiétude que peut avoir un patient de la prise d'un médicament donné. Cet effet a été bien démontré lors de l'utilisation de placebo ne contenant pas de principe actif. Cet effet *nocebo* ne concerne pas uniquement la substitution par un générique, il peut également survenir lors de tout changement de prescription ou de délivrance, y compris changement de couleur ou de forme du médicament ou de son conditionnement,
- la substitution elle-même. Si elle est mal expliquée la substitution peut entraîner des erreurs médicamenteuses. Ces erreurs peuvent être liées à l'existence de conditionnements différents ou au contraire très semblables (au sein d'une même gamme de génériques), au changement de nom : les dénominations communes internationales sont de lecture et compréhension difficiles pour les patients, notamment les sujets âgés, au changement de forme galénique ou tout simplement à l'aspect extérieur du médicament.

6.2.3. Conclusion

Si les médicaments génériques offrent habituellement un profil de sécurité bien établi, équivalent à celui du princeps et sont soumis à la même surveillance réglementée avec une réglementation de la Pharmacovigilance aussi contraignante que pour les médicaments princeps, la sécurisation du système de surveillance mérite encore d'être optimisée. Quelques recommandations utiles pourraient être mises en place :

Pour les médecins :

- ✓ avoir accès à la liste et aux coordonnées des laboratoires génériques en un lieu unique (site ou lien Internet) ;
- ✓ inciter les patients à rapporter à la prochaine consultation l'ordonnance comportant les informations sur la réalité de la délivrance afin de pouvoir mieux attribuer les effets indésirables suspectés.

Pour les patients :

- ✓ respecter les règles de bon usage, notamment en lisant bien la notice. Même si le profil de sécurité d'emploi est bien connu, les médicaments génériques peuvent être à l'origine d'effets indésirables graves de même nature que le princeps ;
- ✓ bien faire attention à l'ordonnance où figure le nom des médicaments dispensés afin de ne pas dupliquer les prises de médicaments ayant le même principe actif ;
- ✓ déclarer eux mêmes les effets indésirables qu'ils ont observés.

Pour les pharmaciens, notamment les pharmaciens d'officine :

- ✓ donner une information détaillée lors de la dispensation d'un médicament générique se substituant à un princeps donné chez les sujets traités au long cours notamment avec des médicaments à marge thérapeutique étroite ainsi que les sujets âgés en général, les sujets

présentant un trouble cognitif ou psychique... afin de favoriser le bon usage et réduire au maximum le risque de surdosage en cas de non reconnaissance de la présence du même principe actif entre spécialités ;

- ✓ sensibiliser les patients à ramener l'ordonnance avec le détail du ou des médicaments effectivement délivrés, à leur médecin traitant lors de la prochaine consultation ;
- ✓ bien remplir le dossier pharmaceutique partagé qui permet d'assurer la traçabilité des médicaments réellement délivrés ;
- ✓ prendre en compte leur rôle essentiel dans la remontée des éventuels effets indésirables auprès des centres régionaux de pharmacovigilance ;
- ✓ limiter la substitution des spécialités génériques entre elles en accord avec les textes conventionnels, ceci plus particulièrement chez les sujets âgés.

Bibliographie

- (1) Directive 2010/84 UE du Parlement européen et du Conseil du 15 décembre 2010, modifiant, en ce qui concerne la pharmacovigilance, la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain ;
http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2010_84/dir_2010_84_fr.pdf
- (2) Synthèse des inspections des établissements des génériques 2009 (15/10/2010)
[http://ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Syntheses-des-campagnes-d-inspection/\(offset\)/8#paragraph_26273](http://ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Syntheses-des-campagnes-d-inspection/(offset)/8#paragraph_26273)
- (3) Lamarque V, Merle L, Demarez JP. Génériques et modalités de substituabilité : propositions de méthodes pour évaluer l'équivalence, la traçabilité et le relevé de Pharmacovigilance. *Thérapie* 2008 Juillet-Août; 63 (4): 301-9
- (4) Laroche ML, Crepin S, Merle L. Pharmacovigilance des médicaments génériques et apparentés. *La lettre du Pharmacologue* 2005 ; 19 : 87-94
- (5) Ostan I. Perception du médicament générique dix ans après le droit de substitution : enquête auprès de pharmaciens d'officine et de patients en Haute-Garonne. Thèse 2009 TOUT 2062. Université Toulouse III - Paul Sabatier, Faculté des sciences pharmaceutiques, 16 décembre 2009 : 137 pages

CHAPITRE 7. LA SUBSTITUTION

7.1. Bases juridiques et droit de substitution du pharmacien

Le droit de substitution est quasiment acquis dans l'ensemble des pays de l'OCDE⁴ à ce jour⁵.

En France, c'est l'article 29⁶ de la Loi de financement de la sécurité sociale pour 1999⁷ (LFSS 1999) qui a posé le principe de la substitution générique par le pharmacien. Ainsi, depuis l'entrée en application de cette loi, la substitution est la règle pour les médicaments dont le brevet et le CCP sont tombés dans le domaine public, le prescripteur n'a donc pas à l'autoriser. Cependant, il peut s'opposer à ce que le pharmacien opère une telle substitution « *pour des raisons particulières tenant au patient, par une mention expresse portée sur la prescription sous forme exclusivement manuscrite* »⁸.

Les dispositions réglementaires ont ensuite précisé la mention expresse qui doit être portée sur l'ordonnance lorsque, pour des raisons particulières, le prescripteur s'oppose à la substitution générique pour son patient. Ainsi, l'article R5125-54 du Code de la santé publique dispose que le prescripteur peut apposer la mention manuscrite " non substituable " avant la dénomination de la spécialité prescrite⁹.

L'article R315-1 du Code de la sécurité sociale précise que le service de contrôle médical peut se faire communiquer par ce professionnel les éléments motivant une telle exclusion. De tels éléments sont notamment la compatibilité « *avec la qualité, la sécurité et l'efficacité des soins* » (cf. art. L162-2-1 du Code de la sécurité sociale).

7.1.1. L'encadrement du droit de substitution

Le droit de substitution du pharmacien doit s'exercer dans le respect de la décision du prescripteur et dans les limites posées qui sont de quatre ordres :

- ✓ la spécialité substituée doit relever d'un même groupe de générique¹⁰ figurant au répertoire approuvé par l'ANSM ;
- ✓ le prescripteur ne doit pas s'y être expressément opposé (mention expresse non substituable portée sur la prescription)¹¹, sauf en cas d'urgence, après accord préalable et exprès du prescripteur ;

⁴ L'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) est une organisation internationale d'études économiques, dont les pays membres ont en commun un système de gouvernement démocratique et une économie de marché.

⁵ Valérie Paris (OCDE) - La lettre du Collège des économistes de la santé - juin 2011 - n°2, p 2

⁶ cf. libellé : en annexe les différentes versions de l'article L 5125-3 du Code de la santé publique, depuis 1999

⁷ Loi n°98-1194 du 23 décembre 1998 - JORF 27 décembre 1998

⁸ Article L5125-23 du Code de la santé publique

⁹ L'article R5125-54 du Code de la santé publique dispose « La mention expresse par laquelle le prescripteur exclut la possibilité de la substitution prévue au deuxième alinéa de l'article L. 5125-23 est la suivante : "Non substituable". Cette mention est portée de manière manuscrite sur l'ordonnance avant la dénomination de la spécialité prescrite. »

¹⁰ Article L5125-23 3° al. du Code de la Santé publique

¹¹ L'article R5125-54 du Code de la santé publique

- ✓ cette substitution ne doit pas entraîner une dépense supplémentaire pour l'assurance maladie supérieure à la dépense qu'aurait entraînée la délivrance de la spécialité générique la plus chère du même groupe (neutralité financière)¹² ;
- ✓ le patient ne s'est pas opposé à la substitution, ce droit ne peut en effet s'exercer qu'après avoir recueilli son consentement.

En cas de substitution, le pharmacien est tenu en vertu de l'article R5125-53¹³ du Code de la santé publique, d'apposer certaines mentions sur l'ordonnance et notamment le nom du produit délivré, la forme pharmaceutique si elle diffère de celle prescrite ainsi que le nombre d'unités de prise s'il diffère.

Le pharmacien bénéficie d'une liberté de choix de la marque ou du laboratoire fabricant, pour un groupe générique donné.

La substitution ne doit pas entraîner une dépense supplémentaire pour l'assurance maladie. En cas de dépassement d'un montant fixé par voie réglementaire, cela entraîne un remboursement à l'organisme concerné.

La violation de ces dispositions entraînerait la mise en jeu de la responsabilité du pharmacien :

- sur le plan disciplinaire devant l'Ordre national des pharmaciens,
- devant les tribunaux répressifs par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes.

7.1.2. Groupes génériques et Répertoire des médicaments génériques

Si l'Ordonnance du 24 avril 1996 relative à la maîtrise médicalisée des dépenses de soins a introduit une définition légale des médicaments génériques, c'est la loi du 23 décembre 1998 du financement de la sécurité sociale pour 1999 (dite LFSS 1999) qui a précisé que la notion de « groupe générique ».

Un « groupe générique » est le regroupement d'une spécialité de référence (le médicament princeps, c'est-à-dire le premier, dans la majorité de cas) et de toutes les spécialités qui en sont les génériques.

Le répertoire des médicaments génériques rassemble l'ensemble de ces groupes. Les décisions d'inscription au répertoire des groupes génériques (ou portant modification du répertoire des groupes génériques) sont mises en ligne sur le site Internet de l'ANSM. La substitution des spécialités génériques respectivement inscrites dans ce répertoire ne peut cependant intervenir qu'après la publication de ces décisions au Journal officiel de la République française.

¹² Article L162-16 4° al et 5°al du Code de la sécurité sociale

¹³ Article R5125-53 du Code de la santé publique

Lorsqu'il délivre un médicament ou produit autre que celui qui a été prescrit en application de l'article L. 5125-23, le pharmacien indique sur l'ordonnance le nom du médicament ou du produit délivré, qui, dans le cas d'une spécialité pharmaceutique, est sa dénomination au sens de l'article R. 5121-1. Il inscrit sur l'ordonnance la forme pharmaceutique du médicament délivré si celle-ci diffère de celle du médicament prescrit ; il fait de même pour le nombre d'unités de prise correspondant à la posologie du traitement prescrit, si ce nombre d'unités diffère pour le médicament délivré de celui du médicament prescrit.

Il appose, en outre, sur cette ordonnance, le timbre de l'officine et la date de la délivrance.

Le répertoire des médicaments génériques ne couvre en valeur que 17 %¹⁴ des médicaments disponibles au remboursement.

A l'intérieur de ce périmètre, 69 %¹⁵ des médicaments substituables sont délivrés dans leur version générique.

7.1.2.1. Substitution et prise en charge du remboursement

La convention nationale de mai 2012 organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie accorde une place importante au développement des génériques et fixe des objectifs de substitution¹⁶ :

- 85 % est le taux de pénétration des spécialités génériques fixé par ce nouvel accord national d'objectifs de délivrance pour l'année 2012. 76,3 % était le taux de pénétration des molécules génériques constaté en 2011.

Cette nouvelle convention donne une part importante, dans l'activité des officines, aux missions d'accompagnement et au suivi de certains malades chroniques.

Elle reconnaît le rôle de conseil des pharmaciens et leur engagement en faveur de la qualité et au service de la santé de leurs patients: aide à l'observance des traitements, suivi des prescriptions, contrôle des contre-indications et des risques iatrogéniques.

7.1.2.2. Remboursement des médicaments génériques au patient

La substitution ne doit pas entraîner pour l'Assurance maladie une dépense supérieure à celle qu'aurait entraînée la délivrance de la spécialité générique la plus chère du même groupe du Répertoire.

Dans le cas d'un médicament générique pris en charge sur la base d'un forfait de responsabilité (TFR) le surcoût, s'il y a pour la dispensation d'un médicament de marque, reste à la charge du patient.

Dans le cas d'une prise en charge à 100 % la prise en charge sera toujours de 100 % mais sur la base de ce nouveau tarif.

7.1.2.3. Dispense d'avance des frais ou tiers-payant pharmacie

Pour toutes dispensations de médicaments remboursables, le patient peut bénéficier de l'avance des frais et demander l'avantage du tiers payant.

Dans le cas du refus par un patient de la délivrance du médicament générique le pharmacien d'officine ne peut pas pratiquer le tiers payant et le patient doit dans ce cas faire l'avance des frais. Cette mesure ne s'applique pas pour les médicaments soumis au TFR ni aux médicaments de marque dont le prix est inférieur ou égal à celui des génériques¹⁷.

¹⁴ Source GEMME

¹⁵ *id*

¹⁶ Ameli lettre d'information aux pharmaciens N°15 juillet-août 2012

¹⁷ République française Service-public.fr Mise à jour le 09 .08.2012 - Direction de l'information légale et administrative (Premier ministre)

7.1.2.4. Tiers payant contre génériques

Cette procédure a été renforcée par l'accord conventionnel Tiers payant contre génériques pour soutenir « la mobilisation des officines et inciter les patients à accepter la substitution ». Le taux de substitution « plancher » en deçà duquel les caisses d'Assurance maladie peuvent engager une action conventionnelle vers le pharmacien ne respectant pas le dispositif passe de 55 % en 2011 à 60 % en 2012⁴.

7.2. Prescription médicale des médicaments génériques. Mention non substituable

La prescription de médicaments génériques suit les mêmes règles que la prescription des médicaments princeps.

Pour être acceptée par le pharmacien la prescription de médicaments doit contenir un certain nombre d'éléments obligatoires (1) :

- ✓ identification complète du prescripteur (nom, qualification, numéro d'identification, etc.),
- ✓ le nom et le prénom du patient, éventuellement son âge, son sexe, son poids et sa taille,
- ✓ la date de rédaction de l'ordonnance,
- ✓ **le nom de la spécialité (princeps ou générique) ou la dénomination commune d'un principe actif (DCI) assortie ou non d'une marque ou du nom du fabricant,**
- ✓ le dosage et la forme pharmaceutique,
- ✓ la posologie et le mode d'emploi,
- ✓ la durée du traitement (exemple : traitement pour trois mois) ou le nombre d'unités de conditionnement dans le cas d'une prescription en nom de marque (exemple : deux boîtes de 20 comprimés),
- ✓ le nombre de renouvellements de la prescription si nécessaire,
- ✓ la mention non remboursable (NR) dans le cas d'une prescription d'un médicament en dehors des indications thérapeutiques remboursables,
- ✓ la signature du prescripteur.

De même, il est nécessaire de rappeler que « *le médecin doit formuler ses prescriptions avec toute la clarté indispensable, veiller à leur compréhension par le patient et son entourage et s'efforcer d'en obtenir la bonne exécution* » (2).

7.2.1. La prescription en DCI

Plus récemment la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, faisant suite aux Assises du Médicament, organise la prescription en DCI à partir de 2015 :

« *La prescription d'une spécialité pharmaceutique mentionne ses principes actifs, désignés par leur dénomination commune internationale recommandée par l'Organisation mondiale de la santé ou, à défaut, leur dénomination dans la Pharmacopée européenne ou française. En l'absence de telles dénominations, elle mentionne leur dénomination commune usuelle. Elle peut également mentionner la dénomination de fantaisie de la spécialité* » (3).

Ces recommandations sont énoncées dans le rapport de l'Ordre national des médecins du 8 septembre 2012 :

« La prescription devrait être faite en DCI dans un souci de simplification pour tout malade, médecin, pharmacien, sauf pour les médicaments encore couverts par un brevet et sans génériques où la prescription en DCI embrouille certains esprits ».

Il conviendra de noter qu'outre les réticences générales du corps médical, une disposition réglementaire (art. R5132-3 et R5121-1) qui institue que la DCI devrait toujours être suivi du nom de marque n'a jusqu'à présent n'a pas été abrogée. La prescription en DCI n'est donc actuellement pas pleinement opérationnelle sur le plan légal.

7.2.2. Prescription et substitution

Il paraît souhaitable de définir et de suivre des règles de bonne conduite établies par les instances professionnelles autorisées, Ordre national des médecins, Ordre national des pharmaciens et associations de malades dans le cadre de la prescription de génériques, suite au choix d'un nouveau mode de rémunération conventionnelle liant les médecins à des objectifs de prescription.

Après l'institution de la loi du 23 décembre 1998 autorisant la substitution par le pharmacien, le taux de substitution est resté faible. C'est après la Convention Médicale (arrêté du 3 février), fondant la maîtrise médicalisée et instituant la prescription dans le répertoire avec substitution pharmaceutique que le taux de substitution s'est fortement développé pour atteindre 71 % du répertoire à fin 2011.

La question actuellement en débat porte sur la mention « non substituable » par le prescripteur et sa justification.

7.2.3. Le droit de refus du prescripteur

Dans les limites fixées par la loi, le prescripteur est libre de ses prescriptions, qui sont celles qu'il estime les plus appropriées à chaque malade, à chaque instant de sa maladie. Il doit, sans négliger son devoir d'assistance morale, limiter ses prescriptions et ses actes à ce qui est nécessaire à la qualité, à la sécurité et à l'efficacité des soins (4).

Il a une obligation de moyens vis-à-vis de son patient qu'il doit traiter selon les données acquises de la science. Enfin, la loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé stipule :

« Toute personne a, compte tenu de son état de santé et de l'urgence des interventions que celui-ci requiert, le droit de recevoir les soins les plus appropriés et de bénéficier des thérapeutiques dont l'efficacité est reconnue et qui garantissent la meilleure sécurité sanitaire au regard des connaissances médicales avérées » (5).

Mais la loi instituant le droit du refus de substitution par le médecin reste vague sur les motifs d'ordre médical laissés à l'appréciation du prescripteur fondé sur son analyse médicale.

Ce droit de refus du médecin d'une dispensation par le pharmacien de médicament générique doit être totalement respecté si l'intérêt des malades le justifie (6). Mais la mention « non substituable » ne peut en aucun cas être automatique. Le service du contrôle médical de l'Assurance maladie peut demander aux médecins de préciser les raisons qui les ont conduits à refuser de manière répétée la substitution.

Ces raisons sont diverses et spécifiques à chaque patient, fonction de sa pathologie, de son âge, de son état intellectuel et mnésique, de son niveau socio-culturel. Il faudra ainsi que le prescripteur fasse la part de raisons uniquement personnelles et psychologiques du malade (avec leurs conséquences éventuelles sur l'observance) par rapport à des motivations purement médicales en particulier lors d'états pathologiques difficiles à contrôler pour lesquels sont utilisés des médicaments à marge thérapeutique étroite comme l'épilepsie ou l'hypothyroïdie.

Il est de sa responsabilité de ne pas prendre en compte une demande du patient non fondée sur une analyse objective des paramètres de décision. Par ailleurs cette mention « non substituable » devrait être justifiée par le prescripteur afin que le pharmacien puisse renseigner le cas échéant le dossier de suivi pharmaco thérapeutique établi avec l'accord du patient dans son logiciel métier (7).

La mention non substituable à gauche du nom de marque de la spécialité pharmaceutique doit être rédigée actuellement « *sous forme exclusivement manuscrite* » (8), ce qui à l'époque électronique n'apparaît pas raisonnable et peut conduire à des fraudes (le malade pouvant lui-même rajouter la mention à la main).

7.3. Optimisation de la substitution

L'optimisation de la substitution procède de la prise en compte individuelle et collective par l'ensemble des professionnels de santé et en particulier les pharmaciens dispensateurs d'un certain nombre règles générales mais aussi des spécificités inhérentes à chaque patient.

Comme préalable il est nécessaire de garder à l'esprit la finalité générale et la place que le patient doit occuper au centre de la chaîne des soins. A cet effet tout en rappelant la nécessaire reconnaissance des droits individuels de chaque patient présente dans la loi relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé (9) il convient par des explications adaptées de montrer au patient quel est son intérêt tant sur un plan personnel que collectif.

7.3.1. La substitution partie intégrante de l'acte pharmaceutique

La substitution comme la dispensation du médicament générique fait partie intégrante de l'Acte pharmaceutique.

La dispensation du médicament est définie dans le code de la santé publique comme l'acte *pharmaceutique associant à la délivrance du médicament* :

- ✓ l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale pour comprendre les objectifs thérapeutiques de la prescription ;
- ✓ la validation de l'ordonnance par une analyse réglementaire de la prescription complétée d'une analyse pharmacologique :
 - choix du bon médicament,
 - bonne indication, bonne posologie, bonne durée,
 - au bon malade et au bon moment (avec respect des contre-indications et rapport bénéfices / risques optimal).

Comme pour le médicament princeps le pharmacien d'officine peut refuser de délivrer un médicament générique si ce dernier est formellement contre-indiqué par rapport à un état

physiologique connu ou une interaction médicamenteuse dangereuse avec un autre médicament de la même ou d'une autre prescription.

Dans ce cas le « pharmacien doit informer immédiatement le prescripteur de son refus et le mentionner sur son ordonnance » (10).

7.3.2. Des règles communes de bon usage

Il est important de rappeler que les règles de bon usage du médicament ne diffèrent pas, que le médicament prescrit, dispensé et utilisé par le patient soit un générique ou un princeps. Par exemple, recommandations publiées par la Haute Autorité de Santé (HAS) sont applicables autant pour les médicaments princeps que pour les médicaments génériques notamment en ce qui concerne l'utilisation des antibiotiques (11).

C'est dans ce cadre que la substitution doit être expliquée en se fondant sur la relation de confiance établie entre le patient et le professionnel de santé (12). Vouloir régler un tel problème avec des procédures standard et des obligations relève de l'illusion chacun devant retrouver des règles de bon sens et de logique face à des situations non majoritaires mais devant être prises en compte.

7.3.3. Cadre actuel particulier de la substitution

Un certain nombre de circonstances sont à l'origine du fait que la substitution peut être actuellement ressentie négativement par le public et même conduire à son refus :

- mise en cause de la qualité,
- doutes sur l'efficacité,
- relais négatifs transmis par certains médias.

L'obligation de substitution place le pharmacien et le patient dans une situation inconfortable dans le débat « du tout générique » que souhaite progressivement imposer l'assurance maladie : le pharmacien, dispensateur de génériques, est régulièrement amené à recevoir les « plaintes » des patients mettant en cause la substitution par rapport au médicament princeps.

Le premier message nécessaire sera de restaurer la confiance dans la qualité et la sécurité du médicament générique en délivrant une information objective et compréhensible par le malade (9).

En pratique la majorité des patients accepte sans problème les génériques si la substitution est accompagnée d'explications claires et adaptées à chacun grâce :

- à la mise à disposition des informations et des conseils de bon usage des médicaments, que la pathologie soit simple ou complexe, dans le cadre d'un « entretien pharmaceutique » confidentiel en s'assurant de la bonne compréhension du traitement par le patient,
- au « suivi pharmaceutique » en traçant dans le dossier patient la synthèse des données objectives et subjectives concernant les pathologies et les médicaments du patient.

7.3.4. Formation et Rôle complémentaire des professionnels de santé

Un rôle central pour le pharmacien, vis-à-vis du malade. C'est le pharmacien qui reste en première ligne face à l'exécution de l'ordonnance médicale et qui procède à la substitution physique du médicament.

- ✓ Dans les pharmacies de premiers recours, le pharmacien d'officine et les personnes autorisées doivent informer le patient de « l'acte de substitution » c'est-à-dire d'une modification acceptée et comprise de la prescription initiale.
- ✓ Dans les hôpitaux, l'information lors des changements de marché doit être préparée auprès des personnels soignants (listes mise à jour en DCI avec correspondance des différents noms de spécialités).

Une formation adaptée tout au long de la vie professionnelle

Ces différents éléments permettent de rappeler, s'il en était besoin, la compétence et la légitimité que confère au pharmacien sa formation initiale, professionnelle et continue. Les médicaments génériques y sont abordés de façon rigoureuse, scientifique, documentée, comparée et le relais est pris tout au long de la vie professionnelle par les différents modes d'actualisation des connaissances et par la formation continue.

Le pharmacien doit intervenir en acteur et en interlocuteur avisé sur ce sujet sensible des médicaments génériques qui cristallisent tant de prises de positions, dont la majorité sont émotionnelles. La difficulté de transmission des messages et de vérification de leur bonne compréhension nécessitent une information juste et dépassionnée.

Le rôle complémentaire du prescripteur et du dispensateur est essentiel à une substitution en confiance. Elle s'inscrit dans une vision prospective de la coordination des soins. La mise en place d'un Enseignement Professionnel Continu pluri-professionnel y concourra. À plus long terme, une démarche d'objectivation, quand se présente un problème, effectuée par le médecin et/ou le pharmacien améliorera l'acceptabilité des génériques, et en favorisera l'utilisation.

7.3.5. Rôle central du dossier pharmaceutique (DP)

Dans ce contexte pour renforcer leur rôle d'information, de conseil et d'accompagnement, le rendre plus efficient et pérenne, les pharmaciens doivent pouvoir s'appuyer sur un ensemble de données exhaustives et mémorisables en rapport avec la situation de leurs malades.

Pour répondre à ces exigences la profession pharmaceutique s'est dotée de plusieurs applications incluses dans leurs logiciels de gestion officinale (LGO). Ils disposent ainsi de plusieurs fonctions inter-opérables qui leur permettent d'affiner leurs analyses en vue d'une dispensation pertinente. Le dossier pharmaceutique (DP) constitue un de ces dispositifs (13).

Le dossier pharmaceutique qui est un dossier électronique de santé partagé recense tous les produits de santé (en particulier médicaments princeps et génériques) délivrés c'est-à-dire effectivement facturés et remis au patient, au cours des quatre derniers mois dans n'importe quelle officine reliée au dispositif.

Le DP dispose de trois tables de données :

- table de données administratives nécessaires à l'identification du patient. Ces données administratives permettent une identification non ambiguë du sujet et des professionnels de santé impliqués dans la dispensation avec leurs qualités. Elles sont, pour ce qui concerne le malade ou le dispensateur, saisies de manière automatique (carte SESAM-VITALE® ou CPS),
- table de données relatives à l'ensemble des médicaments délivrés au cours des quatre derniers mois, prescrits ou non. Les logiciels métiers de l'officine utilisent des bases de

données d'interaction médicamenteuses qui ont recours aux données de ces tables pour sécuriser chaque dispensation. Identification des interactions et redondances,

- table recensant l'ensemble des numéros de lots de chaque boîte de médicament délivré au cours des 36 derniers mois. Cette table est alimentée à partir de janvier 2011 pour les spécialités disposant d'un codage DATAMATRIX. Sa mise en œuvre permettra d'assurer la traçabilité du produit postérieurement à sa délivrance (retrait nominatif de lot).

7.3.5.1. Garanties apportées par le dossier pharmaceutique

Pour garantir leur caractère confidentiel, ces données sont cryptées pour une transmission vers un hébergeur unique indépendant.

Les données de santé à caractère personnel qu'il contient sont non modifiables par le dispensateur consultant. Seul le patient a un droit permanent d'accès et de rectification.

L'historique des délivrances est défini par :

- la date de délivrance ;
- la quantité et le nom du produit de santé, prescrit ou non, facturé, donc remis effectivement au patient.

L'auteur de la saisie n'est pas nommément identifiable, sa qualité est garantie par le Conseil de l'Ordre,

7.3.5.2. Ouverture du Dossier Pharmaceutique

L'ouverture au nom du patient et la saisie des données qui le concernent, dépendent de l'accord formel de celui-ci et fait l'objet d'une procédure visée par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

Aujourd'hui seuls les pharmaciens et leurs collaborateurs habilités à les seconder dans la dispensation y ont accès. Son ouverture est conditionnée par la carte Vitale du patient. La période de consultation ne peut excéder 4 mois et la conservation des données est de trois ans. Le dossier, qui peut être clôturé à la demande du patient, l'est automatiquement s'il n'a fait l'objet d'aucun accès pendant cinq ans.

7.3.6. Optimisation de la dispensation du générique par un bon usage du DP

Les produits délivrés, prescrits ou non, l'ont été nécessairement à l'issue d'un processus de dispensation. Le dispensateur qui consulte le DP d'un patient avec son accord peut ainsi identifier de manière précise l'ensemble des médicaments génériques ou non effectivement délivrés, et analyser ainsi l'historique consolidé des délivrances au patient sur une période limitée à quatre mois.

Les tables des produits de santé sont alimentées de manière quasi automatique par les banques de données des produits de santé. Elles génèrent des alertes vis-à-vis de doublons éventuels sur des prescriptions et/ou des demandes concomitantes dont les auteurs n'auraient pas eu connaissance, ou dont le malade ignore la similitude (princeps et générique ou générique commercialisé sous sa DCI et générique présenté sous un nom commercial différent de celui du princeps).

Elles autorisent également une détection potentielle de toutes les interactions et contre-indications médicamenteuses susceptibles de se produire dans cette classe de médicaments

équivalents (princeps, auto génériques, génériques essentiellement similaires ou assimilables, etc.). Donnant une information précise sur les produits effectivement délivrés au patient elles sont particulièrement utiles en cas d'incident ou d'effet indésirable. Elles permettent en particulier d'attribuer à un ou des produits effectivement délivrés un éventuel effet indésirable spécifique (voir chapitre 6 Pharmacovigilance).

Le partage des données historiques des consommations de tous les produits de santé, prescrits ou non permet d'étendre l'analyse pharmaceutique à une consommation globale de tous les patients sur leurs parcours de soins notamment lors d'un aller/retour entre le domicile et l'hôpital.

Dans un premier temps, les données enregistrées sur le DP étaient issues des pharmacies d'officine fréquentées par le malade. Aujourd'hui des données peuvent être recueillies à la fois auprès des pharmacies d'officine et auprès des pharmacies hospitalières à usage intérieur (PUI).

Dans sa délibération du 6 mai 2010, la commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) autorisait, à titre expérimental, l'utilisation du dossier pharmaceutique dans les pharmacies hospitalières (PUI). Cette nouvelle expérimentation a été soutenue par la Direction générale de l'offre de soins (DGOS). Les pharmacies hospitalières concernées, sont donc en mesure de partager avec les officines de ville l'information relative aux délivrances de médicaments lorsque le patient est titulaire d'un DP.

7.3.7. Information patient partagée et DP

Le dossier pharmaceutique a démontré son utilité quand le patient ou l'aidant du patient pratique le nomadisme pharmaceutique c'est à dire qu'il sollicite successivement plusieurs pharmacies pour honorer une même ordonnance et son renouvellement.

Pour une même ordonnance, le patient peut se voir délivrer des médicaments génériques produits par des fabricants différents et présentant par conséquent un emballage et/ou une présentation différents.

Si le patient a accepté qu'un des pharmaciens ouvre un dossier pharmaceutique il a la possibilité de demander aux autres pharmaciens de délivrer si possible des médicaments génériques du même fabricant et en cas contraire porter une attention toute particulière lors de leur dispensation (13).

Cette obligation de surveillance et de délivrance fait partie des nouveaux accords de la nouvelle convention nationale signée en 2012.

« Pour réduire chez les patients âgés les risques éventuels de confusion entre les médicaments liés à la différence de conditionnement et de forme galénique... le pharmacien s'engage à garantir au patient de plus de 75 ans, pour un médicament générique donné, la délivrance dans son officine de la même marque selon les modalités définies par l'Art. 31.2.1 ».

Dans un premier temps, sera seulement retenue une liste de « médicaments prescrits dans le cadre des traitements chroniques en cardiologie et en diabétologie ».

Cette démarche favorable au bon usage du médicament générique pourrait être généralisée à d'autres pathologies, aux malades chroniques polymédicamentés et aux enfants.

Dans le cas d'une utilisation optimisée du DP, le patient et les professionnels de santé autorisés ont à leur disposition la connaissance de l'ensemble des médicaments dispensés par l'ensemble des officines pendant quatre mois mais aucune information sur son état physiopathologique ou sur des risques d'allergies graves, par exemple, à un excipient.

Il serait donc souhaitable d'étudier les possibilités d'évolution du DP créé à l'initiative des pharmaciens vers un dossier pharmaceutique partagé (DPP) comportant notamment :

- la consignation de la date de survenue de symptôme ou incident éventuellement attribuable au traitement, ce qui permettrait de déterminer une éventuelle logique chronologique et même d'envisager un éventuel mécanisme physiopathologique ;
- l'allongement de l'historique médicamenteux ;
- l'indication d'une éventuelle notification d'effets indésirables (pharmacovigilance) ;
- éventuellement la mention de mise en garde relative à l'état cognitif du patient conduisant à une attention particulière lors de la délivrance.

Ces différents points montrent combien il serait utile qu'un lien soit établi entre le DP réellement effectif et le futur dossier médical personnel (DMP)

Le DMP qui, « en accord avec son titulaire, contient les informations nécessaires au suivi médical et des documents de santé à caractère personnel produits à l'occasion des activités de prévention, de diagnostic ou de soins comporte un espace d'expression personnelle qui permet au titulaire du DMP d'entrer les informations qu'il juge utile de communiquer aux professionnels de santé.

En outre, les informations du dossier pharmaceutique (DP) utiles à la coordination des soins pourront être reportées dans le DMP » (14).

7.3.8. L'entretien pharmaceutique et l'opinion pharmaceutique

« *L'entretien pharmaceutique* » entre dans les nouvelles responsabilités des pharmaciens.

Il serait souhaitable qu'un entretien pharmaceutique annuel soit organisé pour tous les patients qui bénéficient de prescriptions et de dispensations régulières de médicaments génériques. Au cours de cet entretien seraient vérifiés la bonne observance du traitement par le patient, l'optimisation des dispensations par le pharmacien et le bon usage des médicaments génériques par le médecin.

À l'issue de l'entretien, un document écrit, véritable dossier de suivi pharmaceutique qui serait la propriété du malade, serait remis au patient. A cette occasion, le pharmacien jouerait un rôle d'éducateur pour le patient sur la bonne connaissance du médicament générique et du médicament princeps. Cet entretien pharmaceutique annuel pourrait être instauré pour les patients inclus dans des réseaux de soins en diabétologie ou en néphrologie par exemple.

Cet entretien pharmaceutique devrait être pris en charge par la création d'un honoraire dans le cadre de la convention nationale qui sera amenée à être complétée dans les années à venir par les signataires.

Encore peu développée en France « *l'opinion pharmaceutique* » est un moyen qui permettrait une collaboration active et partagée entre médecins prescripteurs et pharmaciens dispensateurs et faciliterait grandement la bonne observance du médicament générique par le patient.

La rédaction et l'envoi d'une opinion pharmaceutique serait un moyen d'informer et de justifier si nécessaire, au médecin prescripteur, la substitution sur telle ordonnance pour tel patient.

Ainsi, l'optimisation de la substitution générique fait partie de la réponse à la demande de plus en plus indispensable de la prise en charge globale de certains patients en particulier les plus à risque car présentant des ordonnances longues. Les outils sont maintenant bien identifiés.

Il convient de les mettre en place et de les développer en pratique dans le quotidien.

7.4. Bon usage de la substitution générique chez les sujets à risque

7.4.1. Définition et analyse de la situation

Sujets à risques, définition : sujets chez qui la substitution en tant que telle peut entraîner des difficultés du fait de leur état plus particulièrement psychique ou mnésique. Les sujets âgés représentent la plus grande partie de ces populations.

7.4.1.1. Réalité du risque de la substitution dans ces populations

La substitution est maintenant bien acceptée par les patients, même si la population âgée reste un peu plus réticente. Malgré le nombre assez faible de cas rapportés, il est vraisemblable que le nombre d'erreurs et d'incompréhension liée à la substitution est plus important qu'il n'y paraît.

Les relatives difficultés viennent plutôt de l'aspect extérieur du médicament lorsqu'il est différent du princeps en particulier de sa marque et de son conditionnement.

7.4.1.2. Les difficultés et les risques de la substitution

Elles se posent chez les sujets à risques essentiellement dans les pathologies chroniques en cas de remplacement d'un traitement composé de médicaments, parfois anciens, considérés comme efficaces et bien tolérés, auxquels le malade s'était habitué. Cette situation susceptible d'entraîner des difficultés nécessite une attitude proactive destinée à faciliter l'acceptation et la compréhension de la substitution.

La situation de la personne à risques et âgée en particulier est variable par rapport à la prise de médicaments :

- si elle peut se déplacer normalement à l'officine, un dialogue direct est possible ;
- ne pouvant se déplacer, elle peut utiliser une tierce personne pour la délivrance des produits mais continuer à se prendre en charge ;
- elle peut être assistée à domicile, en particulier pour l'organisation de sa prise de médicaments ;
- elle peut être en EHPAD, avec habituellement intervention d'une tierce personne dont la qualification est variable.

La connaissance de ces différentes situations est nécessaire pour permettre l'adaptation des messages lors de la délivrance.

7.4.2. Difficultés et risques sur le terrain

7.4.2.1. Inquiétude et méfiance de principe

Des difficultés particulières peuvent survenir lors de la mise en route de la substitution devant nécessiter une attention toute particulière en raison des risques de non observance.

7.4.2.2. Difficultés de compréhension

Compte tenu de l'âge des patients, ceux-ci peuvent ne pas bien comprendre l'ensemble de leur traitement et être amenés à faire des erreurs, en particulier à prendre en même temps produit princeps et générique. Ceci est moins vrai pour les patients venant eux-mêmes à la pharmacie que pour les

autres catégories de malades. Ils sont en effet souvent en meilleur état intellectuel et bénéficient par ailleurs du contact direct avec le pharmacien.

7.4.2.3. Substitution itérative

Dans un certain nombre de cas, en particulier pour les 20 % des pharmaciens qui semblent changer régulièrement de fournisseurs, le patient âgé est confronté à la dispensation de produits différents successifs, en remplacement d'un même produit princeps.

Par ailleurs, les patients eux-mêmes sont loin d'être aussi fidèles que l'on peut le penser : près de 20 % se fournissent dans des pharmacies différentes, en fonction d'événements extérieurs et de fermeture liée au dimanche et jours fériés.

7.4.2.4. Les difficultés

Elles sont liées, par exemple :

✓ à l'aspect extérieur du produit :

- existence d'une charte graphique ayant comme conséquence l'uniformisation du conditionnement des médicaments d'un même laboratoire (couleurs trop proches),
- dans d'autres cas au contraire, existence d'un conditionnement « trop différent » du produit princeps (forme, couleur...),
- difficulté de lecture due à la taille relative à la mention de la marque, de la DCI, du nom du laboratoire ;

✓ à la forme pharmaceutique lorsqu'elle n'est pas strictement identique :

- difficulté de sécabilité (incidence en particulier chez la personne âgée),
- goût différent (incidence en particulier chez les enfants).

Tous ces éléments sont susceptibles de susciter inquiétude et non-observance mais aussi peuvent être à l'origine de confusions et d'erreurs dans la prise du médicament.

7.4.2.5. Mauvaise observance et erreurs

L'ensemble de ces différents paramètres peut conduire à l'absence ou à une prise incomplète des produits prescrits et délivrés.

Ils peuvent également conduire à des erreurs. Il semble malgré tout que les effets indésirables sérieux soient plutôt rares si l'on en croit le peu de cas rapportés au Bureau des Erreurs de l'ANSM.

Il semble que la perception sur le terrain soit différente avec un ressenti important de difficultés mais centrées sur une proportion faible de la population (également à risques d'une mauvaise compréhension de l'ensemble de son traitement).

7.4.3. Bon usage de la substitution générique

Globalement, il conviendra de privilégier chez chaque patient faisant l'objet d'une substitution tous les éléments qui faciliteront l'observance grâce à une perception positive et une meilleure compréhension de cette substitution par le patient lui-même et/ou son entourage s'il est responsable de la prise des médicaments.

Chez tous les patients, mais plus spécifiquement chez le sujet à risques, les rôles complémentaires du médecin, en limitant sa prescription aux médicaments nécessaires, et du pharmacien assurant le suivi pharmaceutique sont essentiels pour diminuer les difficultés et les risques liés à la substitution.

Le rôle du dossier pharmaceutique assurant un suivi en temps réel de la réalité de la délivrance apparaît comme un élément important permettant à la fois l'information du pharmacien et l'ouverture d'un dialogue nécessaire avec le malade et/ou son entourage.

7.4.4. Actions à prendre en considération

7.4.4.1. Par le médecin traitant

- lors de la prescription, mentionner la possibilité de substitution au patient et le sensibiliser positivement.

7.4.4.2. Par le pharmacien d'officine

- expliquer l'acte de substitution lors de la délivrance en détaillant le plan de prise,
- adapter cette explication aux circonstances (maladie aiguë ou chronique, première substitution) et à la situation personnelle du malade en prenant en compte son état intellectuel et mnésique,
- si le médicament est délivré à une tierce personne, l'informer de telle manière qu'elle transmette les informations au malade ou l'utilise elle-même lors de la prise du médicament,
- mentionner systématiquement le nom du produit substitué,
- prendre un certain nombre de précautions pour éviter les erreurs du malade, comme une substitution progressive en cas de produits multiples, limiter les substitutions successives pour le même produit princeps, faire revenir le produit princeps pour éviter la superposition des prises.

7.4.4.3. Par l'Industrie Pharmaceutique

- rapprocher les médicaments génériques le plus possible du médicament princeps dans leur forme pharmaceutique, leur goût, leur couleur, tout en tenant compte des règles de propriété intellectuelle et de protection du produit princeps,
- prendre toute disposition, au sein du même laboratoire, pour une identification distincte des différents médicaments en cas d'existence de charte graphique, pour éviter toute erreur,
- tenir compte dans le choix de la forme pharmaceutique des spécificités des groupes de malades versus la taille des gélules à avaler, les difficultés de sécabilité, le goût des formes liquides...).

Bibliographie

- (1) Art. R4127-79 du Code de la santé publique
- (2) Art. R5123-2 du Code de la santé publique
- (3) Art. L5121-1-2 de la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé
- (4) Art. R4127-8 du Code de la santé publique, mise à jour du 8 mai 2012 - Décret 2012-694 du 07/05/2012
- (5) Art. L1110-5 de la loi du 4 mars 2002 du code de la santé publique
- (6) Art. L5125-23 et R.5125-54 du code de la Santé publique
- (7) Pharmacie clinique Lille 2, Qualité à l'officine, mémo
- (8) Ameli Enjeux Prescription dans le répertoire des génériques avril 2012
- (9) Loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité des soins
- (10) Art. R4235-61 du Code de la santé publique
- (11) Art 51 de la loi portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires (HPST)
- (12) ANSM Règles de bon usage ; plan national d'alerte sur les antibiotiques
- (13) Art. R4235-61 du Code de la santé publique
- (14) Service-public.fr En quoi consiste le dossier médical personnel (DMP) mis à jour le 25/07/12 Direction de l'information légale et administrative

CHAPITRE 8. RÉSUMÉ

Certaines inquiétudes se sont récemment manifestées à l'égard des médicaments génériques notamment : qualité, efficacité et droit de substitution par le pharmacien. L'Académie nationale de Pharmacie souhaite replacer le médicament générique dans une perspective d'évolution positive du médicament dans sa conception, sa production et sa dispensation.

8.1. Qu'est-ce qu'un médicament générique ?

C'est un médicament équivalent sur le plan thérapeutique à un médicament princeps. Sa mise à disposition des prescripteurs et donc des patients répond à un impératif économique significatif pour l'assurance maladie en permettant de dégager des économies pour financer le système de soins et son accès au plus grand nombre.

8.1.1. *En quoi un médicament générique est-il équivalent au médicament princeps ?*

- ✓ Sa composition qualitative et quantitative en principe actif est identique à celle du médicament princeps. Toutefois, sa composition peut légèrement varier, en ce qui concerne les excipients contribuant à la mise en forme et à l'enrobage (aspect, couleur...) ou parfois le sel du principe actif.
- ✓ Son comportement dans l'organisme fait l'objet d'une évaluation précise dans un cadre réglementaire au médicament princeps : son absorption, sa concentration plasmatique et son élimination ne sont pas différentes.
- ✓ Cette bioéquivalence, définie par des normes internationales est démontrée, par des études effectuées chez des volontaires sains mais aussi chez des patients, sauf exception, notamment en cancérologie du fait de la forte toxicité de certains principes actifs.

8.2. Le médicament générique répond à tous les critères de qualité

Le médicament générique n'est commercialisé que s'il obtient une Autorisation de mise sur le marché (AMM) de la part des autorités de santé : Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) en France, European Medicines Agency (EMA) pour les AMM européennes.

L'AMM est fondée sur :

- ✓ l'examen d'un dossier pharmaceutique aussi complet que celui du médicament princeps. Ce dossier démontre la qualité du médicament par rapport aux normes en vigueur tant dans sa composition qualitative et quantitative que pour sa fabrication et son contrôle de qualité :
 - les preuves de la qualité des matières premières sont fournies comme pour tout autre médicament. Toute modification de fournisseur ne peut intervenir qu'après autorisation des autorités de santé ;
 - l'ensemble du processus de fabrication suit les règles (européennes) de Bonnes Pratiques de Fabrication avec garantie dans le temps du maintien de cette qualité. Les fabricants doivent, à cet effet, mettre en place un système d'assurance qualité et des contrôles permanents qui font l'objet d'inspections par les autorités de santé ;

- ✓ l'étude du résultat des essais de bioéquivalence par rapport au médicament princeps ; ces résultats font également l'objet d'une évaluation par les Autorités et de vérifications dans le cadre d'inspections spécialisées ;
- ✓ les études toxicologiques et cliniques du médicament princeps, dont les résultats sont considérés comme transposables aux médicaments génériques dans la mesure où la bioéquivalence est démontrée ; de plus la répétition de nouvelles études sur des animaux et des patients, serait dès lors inutile et surtout non éthique.

8.3. La substitution doit être encouragée

Lorsque le brevet du médicament princeps est tombé dans le domaine public et lorsqu'un générique a obtenu une AMM, le médecin prescripteur se doit de ne pas s'opposer à la substitution du médicament princeps même si des cas particuliers sont possibles (voir plus loin).

Pour faciliter la délivrance, le médecin prescripteur se doit de le prescrire sous la Dénomination Commune Internationale (DCI) : nom international du principe actif commun au médicament princeps et au générique.

La « substitution » consiste donc, pour le pharmacien, à délivrer un médicament générique au lieu du médicament princeps.

Les pays où la "pénétration" des médicaments génériques est la plus élevée sont en même temps les pays les plus innovants. Ainsi, aux États-Unis, alors que les génériques représentent une large majorité des médicaments dispensés n'étant plus sous brevet, on observe une innovation pharmaceutique considérable puisqu'elle représente plus de la moitié des brevets pharmaceutiques internationaux.

8.4. Mais la substitution est parfois délicate

- ✓ dans certaines situations, le médecin peut être conduit, par exemple pour des raisons d'intolérance connue à certains excipients du médicament princeps ou du médicament générique défini, à demander la non-substitution du traitement prescrit. Les cas réellement justifiés de non substitution sont rares ;
- ✓ dans les traitements chroniques, en particulier chez les sujets âgés, en raison du changement d'habitude (inquiétude, incompréhension, difficulté de lecture) ;
- ✓ lors des traitements aigus, ces difficultés sont pratiquement inexistantes ;
- ✓ c'est le rôle du médecin prescripteur et du pharmacien dispensateur d'expliquer l'intérêt de la prescription et de la dispensation du médicament générique.

8.5. En résumé

- ✓ Les médicaments génériques sont des médicaments aux qualités identiques à celles des médicaments princeps.
- ✓ Les médicaments génériques ont fait la preuve de leur bioéquivalence, ce qui garantit la même qualité de traitement et donc d'efficacité thérapeutique.
- ✓ Les médicaments génériques ne présentent ni plus ni moins d'effets indésirables ou de réactions « allergiques » que les médicaments princeps.
- ✓ Les autorités de santé évaluent la qualité des médicaments génériques dans le cadre d'un vrai dossier d'Autorisation de mise sur le marché.

- ✓ Les médicaments génériques permettent de réaliser des économies substantielles en matière de dépenses de santé ce qui est un facteur favorisant l'accès aux soins du plus grand nombre à un moment de grande difficulté pour le financement des dépenses de santé.
- ✓ Les médicaments génériques ne sont, en rien, un obstacle à la recherche pharmaceutique et à l'innovation.

CHAPITRE 9. COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL

Le groupe de travail était animé par Yves JUILLET, Vice-Président de l'Académie nationale de Pharmacie.

Il était constitué de :

- Alain ASTIER
- Jérôme BARRÉ
- Marie-Christine BELLEVILLE
- Bruno BONNEMAIN
- Dominique CHULIA-CLÉMENT
- Anne GAYOT
- Henri LEPAGE
- Jean-Pierre MANGEOT
- Raphaël MOREAU
- Alain SAINT-PIERRE

Avec la contribution de :

- Agnès ARTIGES
- Monique ADOLPHE
- Jean CALOP
- Jean-Michel DESCOUTURES
- Philippe LIEBERMANN

Personnalités auditionnées :

- Jacques MORENAS
- Véronique LAMARQUE-GARNIER
- Jean-Hugues TROUVIN