



14ème législature

Question N° : 16108	De M. Jacques Myard (Union pour un Mouvement Populaire - Yvelines)	Question écrite
Ministère interrogé > Affaires sociales et santé		Ministère attributaire > Affaires sociales et santé
Rubrique > pharmacie et médicaments	Tête d'analyse > médicaments génériques	Analyse > médicaments princeps. bioéquivalence.
Question publiée au JO le : 22/01/2013 Réponse publiée au JO le : 16/07/2013 page : 7446		

Texte de la question

M. Jacques Myard appelle l'attention de Mme la ministre des affaires sociales et de la santé sur la fiabilité des médicaments génériques. En effet, on peut s'interroger sur la question de savoir si les génériques et les médicaments d'origine sont vraiment identiques. Selon l'Académie nationale de pharmacie, un générique est un médicament équivalent sur le plan thérapeutique au médicament initial dont le brevet est tombé dans le domaine public. Or, dans un rapport critique paru début 2012 intitulé «place des génériques dans la prescription», l'Académie de médecine a aligné une série de règles de prudence. Le document souligne ainsi que le générique n'est pas la copie conforme du médicament de référence, ou princeps. Même s'il est soumis aux mêmes degrés d'exigence et de qualité, il peut être fabriqué avec des substances différentes, appelées excipients, et être conditionné sous des formes variées. Le rapport est également très critique sur la question de la bioéquivalence, c'est-à-dire la garantie du devenir de la molécule active dans l'organisme (absorption, distribution, métabolisme et élimination) qui doit être superposable au médicament de référence. Or la bioéquivalence entre le princeps et le générique ne signifie pas qu'il y a automatiquement une équivalence thérapeutique, seul le principe actif étant soumis aux contrôles de bioéquivalence, pas les excipients. L'auteur du rapport indique clairement que pour certains médicaments, notamment ceux à marge thérapeutique étroite, la substitution par un générique est plus problématique. C'est pourquoi il lui demande, afin de restaurer la confiance des patients vis-à-vis des médicaments génériques, d'exiger des laboratoires génériqueurs qu'ils fabriquent uniquement des produits «à l'identique» du princeps, dépourvus d'excipients à effet notoire et d'interdire les génériques à «marges étroites».

Texte de la réponse

Les conditions pour qu'une spécialité pharmaceutique soit classée parmi les médicaments génériques sont définies à l'article L.5121-1 5° du Code de la Santé Publique (CSP). La spécialité générique d'une spécialité de référence (ou princeps) est celle qui a la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées. Les médicaments génériques disposent d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) prévue par l'article R.5121-28 du code précité qui nécessite la démonstration de la qualité pharmaceutique et de la bioéquivalence, entendue comme « l'équivalence des biodisponibilités » et la biodisponibilité comme « la vitesse et l'intensité de l'absorption dans l'organisme, à partir d'une forme pharmaceutique, de la substance active ou de sa fraction thérapeutique destinée à devenir disponible au niveau des sites d'action ». A cet égard, il doit être rappelé que les études de bioéquivalence, nécessaires au dépôt de l'AMM, sont strictement encadrées par la ligne directrice européenne sur l'étude de la biodisponibilité et de la bioéquivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98 rev1)

qui définit précisément les intervalles de valeurs à l'intérieur desquels doivent se situer les paramètres pharmacocinétiques permettant de conclure à la bioéquivalence. Lorsque cette bioéquivalence est démontrée, les spécialités sont considérées comme ayant les mêmes profils d'efficacité et de sécurité. Concernant la composition en excipients des médicaments génériques, elle peut être éventuellement différente de la spécialité de référence, à condition toutefois que cette différence n'affecte pas la bioéquivalence de la spécialité générique. Néanmoins, le choix qualitatif et quantitatif des excipients entrant dans la formule générique doit toujours être justifié au regard de ceux de la spécialité de référence. De plus, lorsqu'une spécialité renferme un excipient à effet notoire, défini par l'article R.5121-1 8° du CSP, sa présence est signalée sur la notice du médicament et l'étiquetage du médicament. Sur ce point, il y a lieu de préciser que la présence des excipients à effets notoires n'est pas spécifique aux génériques ; ils sont présents aussi bien dans la composition des spécialités de référence que dans celle des spécialités génériques. Si en pratique, peu de personnes sont sensibles à ce type d'excipients, ils doivent être pris en compte lors de la substitution. La présence des excipients à effets notoires est signalée dans le répertoire des génériques élaboré par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) pour toutes les spécialités (génériques/princeps) qui en contiennent, ainsi que des recommandations de substitution. S'agissant plus particulièrement des médicaments dits à « marge thérapeutique étroite », une concentration plasmatique faiblement inférieure du principe actif à la concentration souhaitée n'offre pas au patient l'effet thérapeutique recherché et une concentration faiblement supérieure peut induire des effets secondaires, c'est pourquoi l'intervalle de confiance habituellement admis pour la démonstration de la bioéquivalence peut être réduit. Ces mesures ont pour objectif une sécurisation de l'utilisation de ces médicaments.