

UE3 Bases moléculaires et tissulaires des traitements

Pr Lechat

Le 19/04/2017

Ronéotypeur : Lehrmann Thomas

Ronéoficheur : Lingas Guillaume

Cours 14 – Médicaments génériques et biosimilaires, bioéquivalence

PLAN :

I. Médicaments génériques : définition

II. Implications de la mise sur le marché des génériques

- a) Pour le médecin prescripteur
- b) Pour le pharmacien
- c) Pour le patient
- d) Pour les agences de régulation : ANSM en France
- e) Pour les industriels

III. Domaines des génériques

- a) **Conditions de succès**
- b) Conditions d'autorisation de mise sur le marché et de commercialisation, protection des données
- c) **Etudes de bioéquivalence**
- d) **Intérêt des génériques**

IV. Médicaments biologiques et bio similaires

I. Médicaments génériques : définition

- Les génériques représentent des copies d'un médicament « princeps » pour lequel il existe un titulaire d'AMM (propriétaire des brevets et bénéficiaire d'une durée de protection des données)
- Ils contiennent la même quantité de substances actives que le princeps (= substances d'origine chimique uniquement et non pas biologique : biosimilaires pour les médicaments d'origine biologique)
- Ils ne contiennent pas forcément les mêmes excipients
- Ils ont une même « forme pharmaceutique », c'est-à-dire une **même voie d'administration** (orale ou cutanée par ex) mais peuvent se présenter sous une forme galénique différente en ce qui concerne la forme, la couleur du comprimé ou de la gélule par rapport au médicament dit « princeps ». Les différents sels, esters sont considérés comme une même substance active, à moins qu'ils ne présentent des propriétés sensiblement différentes au regard de la sécurité et/ou de l'efficacité.

Les cinq points principaux des génériques sont :

- 1/ Médicament dont la Composition quantitative et qualitative en substance active est identique à celle du médicament de référence
- 2/ Même forme pharmaceutique = même voie d'administration (voie orale ou voie transcutanée)
- 3/ Démonstration de bioéquivalence avec la spécialité de référence (sauf cas possibles d'exemption d'une telle démonstration pour les substances BCS I)
- 4/ Inscription sur le répertoire des « groupes de génériques » = autorise la substitution par le pharmacien
- 5/ Possibilité pour le médecin prescripteur d'inscrire sur l'ordonnance : « ne pas substituer »

Leur dénomination est habituellement celle de la DCI suivie du nom du laboratoire.

Aller, va faire une pause-café, un baby, abuse pas t'es plus en P1, ca fais déjà 5min tu te fais chier assis à lire ce cours.

II. Implications de la mise sur le marché des génériques

a) Pour le médecin prescripteur

Modalités de prescription :

- Actuellement : Possibilité pour le médecin d'inscrire sur l'ordonnance « non substituable » s'il ne souhaite pas que le pharmacien opère une substitution par un générique
- Loi de décembre 2011 sur le médicament : la prescription des médicaments devra comporter obligatoirement (mais pas forcément exclusivement) la Dénomination Commune Internationale (DCI) (à partir de janvier 2015)

Ainsi les médecins sont amenés à réaliser des prescriptions en « DCI » et non plus en « spécialité ».

Ex = « amoxicilline 500 mg trois fois par jour » (= prescription en DCI)

Au lieu de « Clamoxyl 500 mg gélule trois fois par jour » (= prescription en spécialité)

Il y'a donc une nécessité d'accompagnement de la prescription pour ne pas décourager la substitution par le pharmacien ! Une grande partie de l'efficacité thérapeutique d'une ordonnance dépend de la manière avec laquelle elle est délivrée

b) Pour le pharmacien

Le pharmacien doit systématiquement proposer la substitution par un générique lorsque le médicament prescrit est "générique".

Il doit vérifier l'information dans le répertoire des "groupes génériques" de l'ANSM et voir ce qu'il a en stock. Il y a de très nombreux médicaments génériques pour un même princeps : le pharmacien ne peut pas disposer

en permanence de toutes les spécialités génériques. Il doit donc informer le patient lorsqu'il lui donne un autre générique ayant une couleur ou une forme différente.

Certains génériques contiennent le même excipient à effet notoire que le princeps, d'autres présentent des excipients à effet notoire différent, tandis que la composition d'autres génériques est exempté d'excipients à effet notoire. Par conséquent, le pharmacien doit vérifier l'impact des excipients lors de la substitution (cf liste des excipients à effets notoire sur le RCP en rubriques 2 et 6) pour ne pas donner un générique non adapté risquant d'être nocif (veiller à la composition des nouveaux génériques pour éviter par exemple de dispenser un médicament contenant de l'aspartam à un patient atteint de phénylcétonurie).

Rq :

- Pour la substitution d'un princeps **ne contenant aucun** excipient à effet notoire, il est recommandé de choisir une spécialité de générique ne contenant pas d'excipient à effet notoire
- Pour la substitution d'un princeps **contenant un ou plusieurs** excipients à effet notoire, il est recommandé de choisir un générique substituable contenant le ou les mêmes excipients à effet notoire ou une spécialité de générique partiellement ou totalement dépourvue de ces excipients à effet notoire

c) Pour le patient

La forme et la couleur des comprimés / gélules doivent être différentes entre princeps et génériques et entre génériques entre eux. Il existe de ce fait un risque de confusion surtout chez les sujets âgés avec polymédications.

Cependant une modification récente de la loi autorise dorénavant la copie de la forme et de la couleur.

Possibilité de refus du générique par le patient, mais dans ce cas le patient doit avancer le paiement (remboursement secondairement par la sécurité sociale)

d) Pour les agences de régulation : ANSM en France

Inspections régulières des sites de fabrications industrielles (matières premières et produits finis) des médicaments ainsi que des sites de réalisation des études de bioéquivalence (coordination européenne et internationale). Contrôles systématiques de la composition des comprimés par les laboratoires de l'ANSM en France pour les médicaments mis sur le marché français.

e) Pour les industriels fabricants de médicaments génériques

- Les génériques sont soumis aux mêmes règles de fabrication et de contrôle qualité que les médicaments princeps
- Un même fabricant peut être amené à fabriquer alternativement un princeps ou un générique sur une même chaîne de production !
- La délocalisation de la fabrication des matières premières (substances actives) en Asie est devenue très fréquente et **concerne autant les princeps que les génériques**
- Tous les produits fabriqués en dehors de l'union européenne doivent l'être en conformité avec les bonnes pratiques européennes de fabrication

En règle générale, les lieux de production des matières premières sont distincts de ceux des produits finis. Les lots de médicaments fabriqués en dehors de la communauté européenne doivent être contrôlés par les laboratoires eux-mêmes. Récente enquête de GEMME : production des génériques (produits finis)

dans 55% des cas en France et dans 97% des cas en Europe

III - Domaines des génériques

a) Conditions de succès des génériques :

- Garantie de la qualité des génériques
- Garantie d'une même efficacité
- Garantie d'une même sécurité

b) conditions d'autorisation de mise sur le marché et de commercialisation

Pour obtenir une AMM un générique est soumis aux mêmes exigences de qualité que pour n'importe quel médicament princeps et à la démonstration de la « bioéquivalence ».

De plus son résumé des caractéristiques du produit (RCP) et notice d'utilisation doivent être identiques entre princeps et générique. Ainsi ils ont les mêmes indications, contre-indications et précautions d'emploi etc...

L'inscription par l'ANSM du générique dans le groupe correspondant du répertoire des génériques autorise la substitution par le pharmacien

Règles de protection des données et des brevets du « princeps » :

Après l'obtention de l'AMM par une firme pour une spécialité pharmaceutique, il y a 8 ans de protection des données suivies de 2 ans de protection commerciale. Un générique ne peut, par conséquent, être commercialisé que 10 ans après le dépôt d'AMM du princeps, mais la demande d'AMM se fera avant ce délai.

c) Etude de bioéquivalence

Une méta-analyse sur « l'efficacité clinique » des génériques en cardiologie n'a montré **aucune différence clinique** entre princeps et génériques dans la plupart des études.

Pour permettre l'étude de la bioéquivalence d'un générique à son princeps, on compare leur cinétique d'absorption. Les vitesses d'absorption et les quantités absorbées de la substance active ne doivent pas différer d'une manière significative entre princeps et générique, selon les critères internationaux.

On procède à la comparaison des AUC et des couples (C_{max}, t_{max}) entre le princeps et le générique proposé.

Questions posées en termes d'efficacité pour les génériques de certains princeps

Y a-t-il des cas particuliers ?

- **Antiépileptiques :**

Pas de lien démontré entre substitution et survenue de crises d'épilepsie (rôle majeur de la qualité de la prise en charge thérapeutique : anxiété anticipatoire du patient qui va déclencher des crises non pas par l'inefficacité du générique mais par la méfiance de ce dernier. On évite donc leur substitution.

Beaucoup d'affirmations de neurologues basées sur des « impressions » ou bien sur des « on m'a dit »...

Le professeur n'a fait que citer les prochains exemples sans rentrer dans leur détails :

Patches de fentanyl : Possibilité théorique de différences de quantités délivrées en fonction de variations du débit sanguin cutané (taille des patches différentes, quantité présente dans le patch différent mais quantité délivrée identique)

Lobbying très agressif du laboratoire princeps +++

Antibiotiques : Vancomycine et antibiotiques fabriqués par fermentation (production de la substance active par un processus biologique) : Plusieurs sous-unités rentrant dans la composition de la substance active (possibilités de fluctuations qualitatives de la composition de la substance active : fluctuations présentes également avec le princeps)

Hormone thyroïdienne (lévothyrox) :

Quelques rares cas signalés de déstabilisation d'un traitement par hormones thyroïdiennes lors du passage du princeps aux génériques (marge thérapeutique étroite pour un patient donné)

Mais fort « lobbying » du laboratoire princeps auprès des médecins...

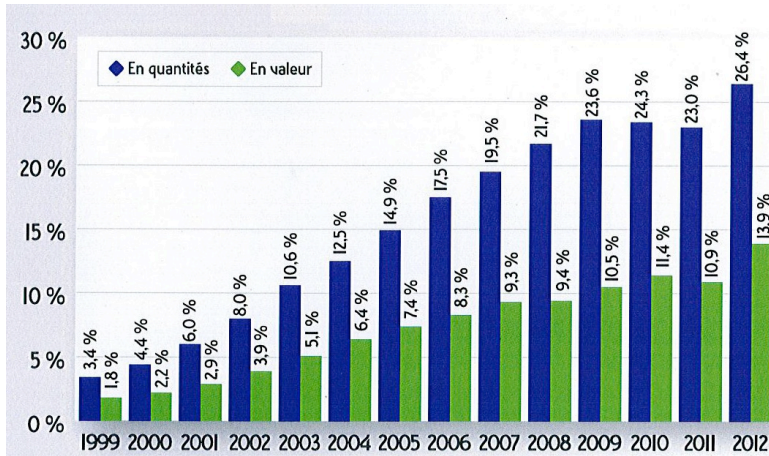
Immunosuppresseurs à marge thérapeutique étroite : ciclosporine, tacrolimus : Adaptation des doses sur les concentrations plasmatiques « résiduelles » (grande anxiété des transplantés +++) = génériques non-inscrits dans le répertoire des génériques en France et donc non substituables (en France)

d) Intérêt des génériques :

- Réduction du coût des médicaments = principal intérêt = - 60 %
- Possibilité pour les pharmacies et les hôpitaux d'appliquer les règles de mise en concurrence entre fabricants pour faire baisser les prix (mise en concurrence possible par des génériques pour 2/3 des médicaments à l'APHP)
- Facteur de maintien de l'approvisionnement du marché par la multiplication des fournisseurs (risque de ruptures d'approvisionnement de plus en plus fréquents, mais limitation de toute façon quand la pénurie provient de la fabrication de la matière première par un fabricant unique dans le monde !!!)

Les génériques représentent 16% des dépenses de médicament en France soit 4.3 Milliards d'Euros par an.

Les génériques sont en constante augmentation dans le marché des spécialités remboursables depuis leur commercialisation.



De ce fait une la sécurité sociale à fait une économie de 8,5 Milliards d'Euros entre 2002 et 2012 par la substitution des princeps par les génériques.

Ainsi en 2012 on a pu constater le recul pour la première fois depuis 50 ans des ventes en officine de médicaments.

Causes =

- Baisse des prix des médicaments
- Pénétration des génériques dans 64 classes thérapeutiques en 2002 vs 109 classes thérapeutiques en 2012.

Conclusion : Les génériques, c'est le progrès thérapeutique !

Ils permettent la réduction des coûts liés aux médicaments par les génériques ce qui contribue au maintien de l'accès à l'innovation thérapeutique de plus en plus coûteuse

Il faut réduire globalement la consommation des médicaments en France et Favoriser l'implantation des génériques mais également réduire le nombre de patients à traiter par la prévention (tabac, alcool, vaccination +++ etc...)

A cela s'ajoute une économie potentielle permise par l'arrivée des médicaments biosimilaires (presque équivalents aux génériques mais appliqués avec quelques différences aux médicaments biologiques).

IV. Médicaments biologiques et bio similaires

Les **médicaments biologiques** représentent les médicaments dont la substance active est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite. La détermination de sa qualité nécessite une combinaison d'essais physiques, chimiques et biologiques, ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle

les **médicaments bio similaires** représentent tout médicament biologique de composition qualitative et quantitative en substance active similaire par rapport à un médicament biologique de référence (princeps) et de même forme pharmaceutique mais qui ne remplit pas les conditions d'une spécialité de générique car il existe de « minimales » différences liées à la variabilité de la matière première et aux procédés de fabrication et nécessitant que soient produites des données pre-cliniques et cliniques supplémentaires pour établir une équivalence thérapeutique.

DÉDICACE :

À TOI, parce j'ai la flemme de détailler <3