

Fiche 12 Les médicaments génériques et biosimilaires

Un médicament nécessite une AMM pour être commercialisé sous forme d'une spécialité pharmaceutique

1 AMM = 1 titulaire de l'AMM (industriel) = 1 spécialité pharmaceutique. L'AMM procure une exclusivité de commercialisation d'au moins 10 ans pour un principeps.

11000 spécialités commercialisées en France : 1/3 de génériques pour 2800 substances actives

Un médicament = Une ou plusieurs substance(s) active(s) (activité pharmacologique -> effet thérapeutique) et des excipients (inertes vis-à-vis du principe actif, ne modifient pas son activité)

Rôle des excipients : Remplissage des comprimés et gélules, Conservation, stabilité, Consistance, goût, couleur, désintégration, dissolution, dénués d'actions thérapeutiques mais certains excipients peuvent induire des effets indésirables (mauvaise tolérance) = excipients à effet notoire (liste de 45 excipients à effet notoires identifiés par l'ANSM)

Médicaments génériques : copies d'un médicament principeps pour lequel il existe un titulaire d'AMM.
5 points :

1. Médicament dont la Composition quantitative et qualitative en substance active est identique à celle du médicament de référence (même quantité de substance active que le principeps, différents sels, esters, éthers, isomères, mélanges d'isomères, complexes ou dérivés d'une substance active = même substance actives, sauf si propriétés sensiblement différentes au regard de la sécurité et/ou de l'efficacité.)

2. Même forme pharmaceutique = même voie d'administration (voie orale ou voie transcutanée)
(Gélules LP et Comprimés LP : pas génériqués pour l'instant)

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 = DCI suivie du nom du laboratoire. Ex : Amoxicilline Mylan 500 mg gélule

Implications de leur mise sur le marché

Pour le médecin prescripteur : S'il ne souhaite pas que le pharmacien substitue par un générique, il écrit sur l'ordonnance la mention « non substituable ».

Nécessité d'accompagnement de la prescription pour ne pas décourager la substitution par le pharmacien, d'où l'intérêt de la prescription en « DCI »

Pour le pharmacien : - Doit systématiquement proposer la substitution par un générique lorsque le médicament prescrit est "générique".

-Doit vérifier l'information dans le répertoire des "groupes génériques" de l'ANSM et voir ce qu'il a en stock.

-Doit informer le patient lorsqu'il lui donne un autre générique ayant une couleur ou une forme différente (beaucoup de génériques pour même principeps, le pharmacien ne peut pas disposer en permanence de tous les génériques disponibles pour un principeps)

-Doit vérifier l'impact des excipients lors de la substitution (excipients différents entre les génériques) par un interrogatoire auprès du patient

Pour les patients : - Forme et couleur des comprimés / gélules = différents entre principeps et génériques et entre génériques entre eux (*modification récente de la loi autorisant la copie de forme et de couleur*)

- Risque de confusion (surtout chez les sujets âgés avec poly-médications)
- Efficacité identique
- Tolérance identique sauf rares exceptions en relation avec certaines intolérances aux excipients à effets notoires s'ils sont différents entre princeps et génériques
- Possibilité de refus du générique par le patient, mais le patient doit avancer le paiement (remboursement secondairement par la sécurité sociale)

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

Pour les industriels : - 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
 - Lieux de production des matières premières distincts de ceux des produits finis
 - Lots fabriqués en dehors de la communauté européenne doivent être contrôlés par les laboratoires eux-mêmes
 - Production des générique (produits finis) : 55% en France, 97% en Europe (Espagne et Italie)

Conditions d'AMM :

- Règles de protection des données et des brevets du « princeps » : 8 ans de protection des données + 2 ans de protection commerciale, voire + 1 an si nouvelle indication dans les 8 ans initiaux.
- Résumé des caractéristiques du produit (RCP) et notice d'utilisation identiques entre princeps et générique = mêmes indications, contre-indications et précautions d'emploi etc...
- Inscription par l'ANSM du générique dans le groupe correspondant du répertoire des génériques = autorise la substitution par le pharmacien. Octobre 2012 : 421 principes actifs, 970 groupes génériques, 1096 spécialités de référence 7769 spécialités génériques

AMM d'un générique = mêmes exigences de qualité que pour n'importe quel médicament princeps + démonstration de « bioéquivalence » :

Principe Actif :

- Description détaillée du procédé de fabrication du Principe actif à partir de matières premières qualifiées
- Contrôle des impuretés du principe actif avec une attention toute particulière pour les impuretés potentiellement génotoxiques

Produit Fini

- Profils d'impureté du générique et du princeps comparables
- Qualité pharmaceutique du générique en accord avec les recommandations ICH

Etudes de bio-équivalence :

- Les vitesses d'absorption et les quantités absorbées de la substance active ne doivent pas différer d'une manière significative entre princeps et générique (critères internationaux)
- Comparaison des AUC et des couples (Cmax, tmax) entre le princeps et le générique.

Bornes d'acceptation de la Bioéquivalence : [0,80 - 1,25] ; [0,90 - 1,11] si index thérapeutique étroit
 Peut être élargie pour la Cmax si médicament à haute variabilité intra-individuelle (CV>30%)

Conditions du succès des génériques : Garantie de la qualité des génériques, d'une même efficacité et d'une même sécurité

Quelques exemples qui ont défrayé la chronique :

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 +++)

Patchs de Fentanyl :

Possibilité théorique de différences de quantités délivrées en fonction de variations du débit sanguin cutané (taille des patchs différentes, quantité présente dans le patch différente mais quantité délivrée identique) et lobbying très agressif du laboratoire princeps +++

Antibiotiques, hormone thyroïdienne, immunosuppresseurs....

Intérêt des médicaments génériques :

Impact économique :

- Réduction des coûts : -60% :

Dépenses de médicaments en France = 38 Milliards d'Euros

Prise en charge par l'assurance maladie = 27 Milliards d'Euros

Génériques = 16% soit 4.3 Milliards d'Euros (données 2012)

Entre 2002-12 : Part des génériques parmi les médicaments remboursables passe, en valeur, de 3.9% à 13.9%.

Economie de 8.5 milliards d'Euros entre 2002 et 2012

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

En 2012, recul pour la première fois depuis 50 ans des ventes en officine de médicaments

Causes : Baisse des prix des médicaments

Pénétration des génériques (64 classes thérapeutiques en 2002, 109 classes thérapeutiques en 2012)

Conclusion :

- La réduction des coûts liés aux médicaments par les génériques 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
- Réduire le nombre de patients à traiter par la prévention (tabac, alcool, vaccination...)

Petit point sur les médicaments biologiques et biosimilaires

Médicament biologique : Médicament 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

Médicament biosimilaire : 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 « minimales » différences liées à la variabilité de la matière première et aux procédés de fabrication et nécessitant que soient produites des données pré-cliniques et cliniques supplémentaires pour établir une équivalence thérapeutique

