

Les Génériques

Des médicaments à soigner !!

Pr Philippe Lechat

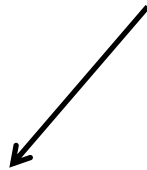
Pharmacologie, Hôpital St Louis, Université Paris-Diderot
Département de la Recherche Clinique et du
Développement

Un médicament = Nécessité d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour être commercialisé sous la forme d'une **spécialité pharmaceutique**

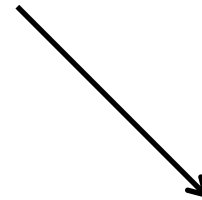
- Une AMM = **1 titulaire de l'AMM** pour un médicament (= un industriel) = 1 spécialité pharmaceutique
- Procure pour un **nouveau** médicament (princeps) une **exclusivité de commercialisation** pendant au moins 10 ans
- 11000 spécialités commercialisées en France dont environ 1/3 de génériques pour 2800 substances actives

Contenu d'un médicament

- Une ou plusieurs substance(s) active(s)
- Des excipients



= inertes vis-à-vis
du principe actif
= ne modifient pas
l'activité du principe
actif



Possèdent les activités pharmacologiques
qui induisent les effets thérapeutiques

Rôle des excipients

(utilisés pour les princeps ET pour les génériques)

- Remplissage des comprimés et gélules
- Conservation, stabilité
- Consistance, Goût, couleur, Désintégration, Dissolution Etc...
- Dénués d'actions thérapeutiques mais certains excipients peuvent induire des effets indésirables (mauvaise tolérance)
= excipients à effet notoire (liste bien identifiée par l'ANSM)

On entend par excipient à effet notoire tout excipient dont la présence peut nécessiter des précautions d'emploi pour certaines catégories particulières de patients (ex : alcool chez la femme enceinte)

Exemples d'excipients sans effets notoires

stéarate de magnésium, parfum menthe,
crospovidone, glycérides, hypromellose,
croscarmellose, macrogol, dioxyde de
titane, silice colloïdale etc...

Liste des excipients à effets notoires Site de l'ANSM

- EXCIPIENT 1 : APROTININE
- EXCIPIENT 2 : HUILE D'ARACHIDE EXCIPIENT
- EXCIPIENT 3 : ASPARTAM (E951)
- EXCIPIENT 4 : COLORANTS AZOÏQUES
- EXCIPIENT 5 : BAUME DU PEROU
- EXCIPIENT 6 : CHLORURE DE BENZALKONIUM
- EXCIPIENT 7 : ACIDE BENZOÏQUE ET BENZOATES
- EXCIPIENT 8 : ALCOOL BENZYLIQUE
- EXCIPIENT 9 : HUILE DE BERGAMOTE BERGAPTENE
- EXCIPIENT 10 : BRONOPOL
- EXCIPIENT 11 : HYDROXYANISOLE BUTYLE (E320)
- EXCIPIENT 12 : HYDROXYTOLUENE BUTYLE (E321)
- EXCIPIENT 13 : HUILE DE RICIN POLYOXYL ET HUILE DE RICIN POLYOXYL HYDROGENEE
- EXCIPIENT 14 : ALCOOL CETOSTEARYLIQUE Y COMPRIS ALCOOL CETYLIQUE
- EXCIPIENT 15 : CHLOROCRESOL
- EXCIPIENT 16 : DIMETHYL SULFOXYDE.
- EXCIPIENT 17 : ETHANOL
- EXCIPIENT 18 : FORMALDEHYDE**
- EXCIPIENT 19 : *FRUCTOSE*
- EXCIPIENT 20 : *GALACTOSE*
- EXCIPIENT 21 : *GLUCOSE*
- EXCIPIENT 22 : GLYCEROL
- EXCIPIENT 23 : HEPARINE (EN TANT QU'EXCIPIENT)
- EXCIPIENT 24 : *SIROP DE GLUCOSE HYDROGENE (OU MALTITOL LIQUIDE)*
- EXCIPIENT 25 : *SUCRE INVERTI*
- EXCIPIENT 26 : *LACTITOL, E966*
- EXCIPIENT 27 : *LACTOSE*

Liste des excipients à effets notoires

Site de l'ANSM (2)

- EXCIPIENT 28 : LANOLINE (GRAISSE DE LAINE)
- EXCIPIENT 29 : LATEX CAOUTCHOUC NATUREL (LATEX)
- EXCIPIENT 30 : *MALTITOL E965 ET ISOMALTITOL E953, MALTITOL LIQUIDE (VOIR SIROP DE GLUCOSE HYDROGENE)*
- EXCIPIENT 31 : MANNITOL, E421
- EXCIPIENT 32 : COMPOSES ORGANOMERCURIELS
- EXCIPIENT 33 : PARAHYDROXYBENZOATES ET LEURS ESTERS
- EXCIPIENT 34 : PHENYLALANINE
- EXCIPIENT 35 : POTASSIUM
- EXCIPIENT 36 : PROPYLENE GLYCOL ET ESTERS
- EXCIPIENT 37 : HUILE DE SESAME
- EXCIPIENT 38 : SODIUM
- EXCIPIENT 39 : ACIDE SORBIQUE ET SELS
- EXCIPIENT 40 : *SORBITOL E420*
- EXCIPIENT 41 : HUILE DE SOJA (ET HUILE DE SOJA HYDROGENEE)
- EXCIPIENT 42 : ALCOOL STEARYLIQUE
- EXCIPIENT 43 : *SACCHAROSE*
- EXCIPIENT 44 : SULFITES, Y COMPRIS METABISULFITES
- EXCIPIENT 45 : AMIDON DE BLE
- EXCIPIENT 46 : GRAISSE DE LAINE : VOIR LANOLINE
- EXCIPIENT 47 : *XYLITOL*

EXCIPIENT 3 : ASPARTAM (E951)

Informations 2003

Voie

Orale

Seuil

Zéro

Information Notice

Contient une source de phénylalanine. Peut être dangereux pour les sujets atteints de phénylcétonurie.

Commentaires :

Non renseignés

Informations 1999

RCP

Contre-indications :

en cas de phénylcétonurie, en raison de la présence d'aspartam.

NOTICE

Dans quel cas ne pas utiliser ce médicament :

en cas de phénylcétonurie (maladie héréditaire dépistée à la naissance), en raison de la présence d'aspartam.

Liste des excipients ayant un effet notoire :

Aspartam (source de phénylalanine) (E 951)

Recommandations 2008

RCP

4.3. Contre-indications

En raison de la présence d'aspartam, ce médicament est contre-indiqué en cas de phénylcétonurie.

NOTICE

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT <DE PRENDRE> <D'UTILISER> xxx ?

« *Contre-indications* »

<Ne prenez> <N'utilisez> jamais XXX :

En cas de phénylcétonurie (maladie héréditaire dépistée à la naissance), en raison de la présence d'aspartam.

Médicaments « génériques »

- = 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)
- 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)
- Ne contiennent pas forcément les mêmes excipients
- Même « forme pharmaceutique » = 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 »

Précisions complémentaires concernant le Domaine des Génériques

- 1/ Médicament dont la Composition quantitative et qualitative en substance active est identique à celle du médicament de référence
 - Excipients, forme et couleur du comprimé peuvent être différents
 - Les différents sels, esters, éthers, isomères, mélanges d'isomères, complexes ou dérivés d'une substance active 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.

Précisions complémentaires concernant le Domaine des Génériques

2/ Même forme pharmaceutique : voie orale
d'administration, voie transcutanée

– Les différentes formes pharmaceutiques orales à libération immédiate sont considérées comme une même forme pharmaceutique

- Gélules / comprimés = génériques

- Gélules LP / comprimés LP ne sont pas génériques
(jusqu'à maintenant)

Les 5 points principaux des Génériques

- 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 »

Dénomination des Médicaments

« génériques »

- Leur dénomination est habituellement celle de la DCI suivie du nom du laboratoire
- Exemples :
- Princeps = Clamoxyl 500 mg gélule
- Générique = Amoxicilline Mylan 500 mg gélule

- Princeps = coaprovel 300mg /12.5 mg comprimé pelliculé
- Générique = Irbésartan / hydrochlorothiazide Arrow Génériques 300 mg / 12.5 mg comprimé pelliculé

Implications pour le médecin prescripteur de la mise sur le marché des médicaments génériques

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)

Prescription 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)

Implications pour le médecin

- Nécessité d'accompagnement de la prescription pour ne pas décourager la substitution par le pharmacien !
- Intérêt de la prescription en « DCI »
- Une grande partie de l'efficacité thérapeutique d'une ordonnance dépend de la manière avec laquelle elle est délivrée +++

Implications pour le pharmacien (1)

- Doit systématiquement proposer la substitution par un générique lorsque le médicament prescrit est « génériqué »
- Doit vérifier l'information dans le répertoire des « groupes génériques » de l'ANSM
- Très nombreux médicaments génériques pour un même princeps : le pharmacien ne peut pas disposer en permanence de toutes les spécialités génériques d'un même princeps
- Doit vérifier l'impact des excipients lors d'une substitution : cf liste des excipients à effets notoires sur le RCP des médicaments (rubriques 2 et 6 du RCP), sur le répertoire des génériques de l'ANSM + liste des excipients à effets notoires sur le site de l'ANSM
- Risque d'intolérance (ex : lactose chez les patients présentant une intolérance au lactose), risques allergiques (sulfites), Alcool chez la femme enceinte etc...

Implication des excipients à effets notoires pour la substitution par le pharmacien (2)

- On entend par excipient à effet notoire tout excipient dont la présence peut nécessiter des précautions d'emploi pour certaines catégories particulières de patients
- En conséquence il est nécessaire de prendre en compte les excipients lors de la substitution
- 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

Implication des excipients à effets notoires pour la substitution par le pharmacien (3)

- Cependant, la substitution par une spécialité générique contenant un ou plusieurs excipients à effet notoire que ne présente pas la spécialité de référence est possible lorsqu'après interrogatoire il apparaît que l'utilisateur ne présente pas le risque de survenue d'effets liés à ces excipients à effets notoires

Inscription des génériques dans des groupes génériques par l'ANSM et classés par substance active (DCI)

Dénomination commune : AMOXICILLINE

Voie orale

Groupe générique : AMOXICILLINE 1 g - CLAMOXYL 1 g, comprimé dispersible

	Spécialités pharmaceutiques	Excipients à effet notable
R	CLAMOXYL 1 g comprimé dispersible, Laboratoire GLAXOSMITHKLINE, LABORATOIRE GLAXOSMITHKLINE - MARLY LE ROI (exploitant).	Aspartam.
G	AMODEX 1 g comprimé dispersible, BOUCHARA-RECORDATI, LABORATOIRES BOUCHARA RECORDATI - PUTEAUX (exploitant).	Aspartam.
G	AMOXICILLINE ALMUS 1 g comprimé pelliculé dispersible, BIOGARAN, ALMUS FRANCE - GENNEVILLIERS (exploitant).	Aspartam, Sorbitol
G	AMOXICILLINE ALTER 1 g comprimé dispersible, LABORATOIRES ALTER.	Lactose, Sodium.
G	AMOXICILLINE ARROW 1 g comprimé pelliculé dispersible, ARROW GENERIQUES, ARROW GENERIQUES - LYON (exploitant).	Aspartam, Sorbitol
G	AMOXICILLINE BIOGARAN 1 g comprimé dispersible, Laboratoire GLAXOSMITHKLINE, BIOGARAN - COLOMBES (exploitant).	Aspartam.
G	AMOXICILLINE BIOS TABILEX 1 g comprimé dispersible, (L'AMM de cette spécialité est supprimée), SANDOZ.	Aspartam.

Groupe générique : AMOXICILLINE 500 mg - CLAMOXYL 500 mg, gélule

	Spécialités pharmaceutiques	Excipients à effet notoire
R	CLAMOXYL 500 mg, gélule, Laboratoire GLAXOSMITHKLINE, LABORATOIRE GLAXOSMITHKLINE - MARLY LE ROI (exploitant).	
G	AMODEX 500 mg, gélule, BOUCHARA-RECORDATI, LABORATOIRES BOUCHARA RECORDATI - PUTEAUX (exploitant).	
G	AMOXICILLINE AC TAVIS 500 mg, gélule, ATHLONE LABORATORIES LIMITED, ACTAVIS FRANCE - LE PLESSIS ROBINSON (exploitant).	
G	AMOXICILLINE ALMUS 500 mg, gélule, BIOGARAN, ALMUS FRANCE - GENNEVILLIERS (exploitant).	
G	AMOXICILLINE ALTER 500 mg, gélule, LABORATOIRES ALTER.	
G	AMOXICILLINE ARROW 500 mg, gélule, ARROW GENERIQUES, ARROW GENERIQUES - LYON (exploitant).	
G	AMOXICILLINE BIOGARAN 500 mg, gélule, Laboratoire GLAXOSMITHKLINE, BIOGARAN - COLOMBES (exploitant).	
G	AMOXICILLINE CRISTERS 500 mg, gélule, CRISTERS, CRISTERS - SURESNES (exploitant).	
G	AMOXICILLINE EG 500 mg, gélule, EG LABO - Laboratoires EuroGenerics, EG LABO - LABORATOIRES EUROGENERICIS - BOULOGNE BILLANCOURT (exploitant).	

Inscription des génériques dans des groupes génériques par l'ANSM et classés par substance active (DCI)

Groupe générique : IRBESARTAN 300 mg + HYDROCHLORO THIAZIDE 12,5 mg - COAPROVEL 300 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé

	Spécialités pharmaceutiques	Excipients à effet notoire
R	COAPROVEL 300 mg/12,5 mg comprimé pelliculé, SANOFI PHARMA BRISTOL-MYERS SQUIBB, SANOFI AVENTIS FRANCE - PARIS (exploitant).	Lactose.
G	COABESART 300 mg/12,5 mg comprimé pelliculé, MEDIPHASANTE, MEDIPHASANTE SN - COURTABOEUF (exploitant).	Lactose.
G	IFIRMACOMBI 300 mg/12,5 mg comprimé pelliculé, Krka, dd, Novo mesto.	
G	IRBESARTAN HYDROCHLORO THIAZIDE TEVA 300 mg/12,5 mg comprimé pelliculé, TEVA PHARMA BV, TEVA SANTE - COURBEVOIE (exploitant).	
G	IRBESARTAN HYDROCHLORO THIAZIDE ZENTIVA 300 mg/12,5 mg comprimé pelliculé, SANOFI AVENTIS GROUPE, SANOFI AVENTIS FRANCE - PARIS (exploitant).	Lactose.
G	IRBESARTAN/HYDROCHLORO THIAZIDE ARROW GENERIQUES 300 mg/12,5 mg comprimé pelliculé, ARROW GENERIQUES, ARROW GENERIQUES - LYON (exploitant).	

Médicaments génériques

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

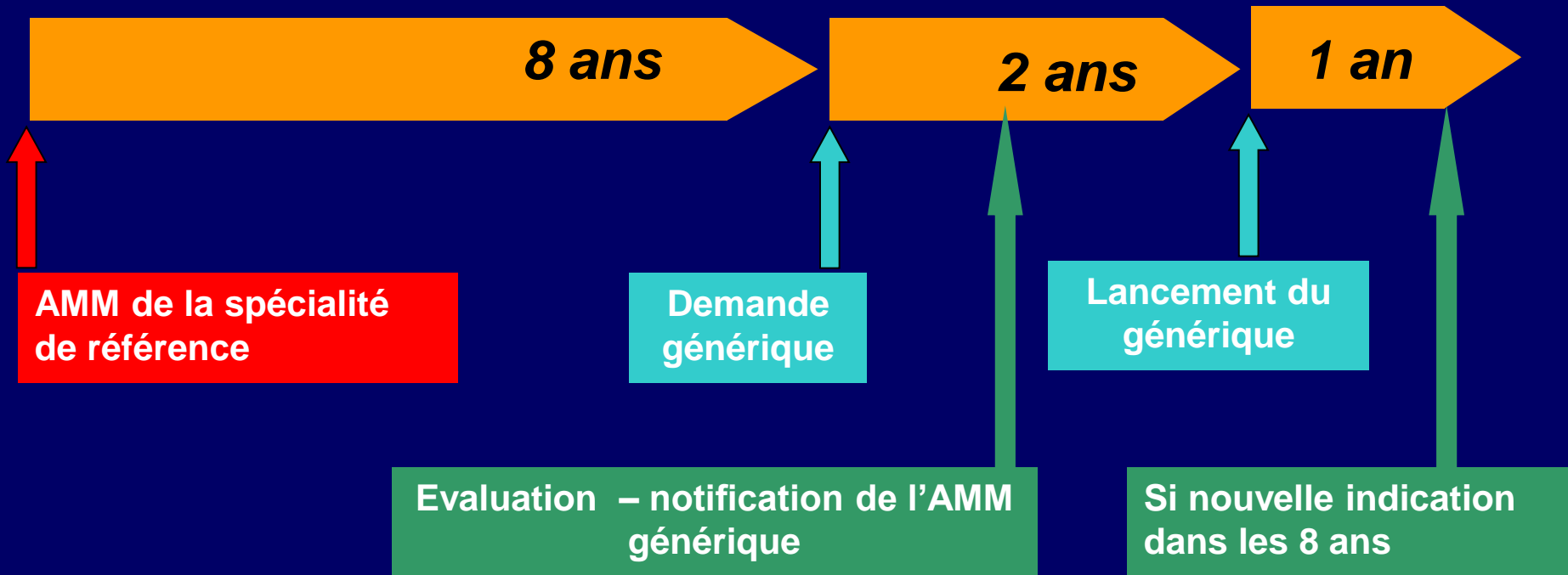
- Règles de protection des données et des brevets du « princeps »
- AMM d'un générique = **mêmes exigences de qualité que pour n'importe quel médicament princeps + démonstration de « bioéquivalence »**
- **Résumé des caractéristiques du produit (RCP) et notice d'utilisation identiques entre princeps 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
- Le répertoire contenait fin octobre 2012 :
 - 421 principes actifs, 970 groupes génériques,
 - 1096 spécialités de référence
 - 7769 spécialités génériques

Protection des données

8 + 2 (+1) - durée de protection des données

Protection des données

Protection commerciale



Exigences de qualité pour le développement des génériques

Qualité pharmaceutique

Aspects Chimiques et Analytiques

3.2.S Principe Actif (PA)

- 3.2.S.1 Propriétés Générales
- 3.2.S.2 Fabrication
- 3.2.S.3 Caractérisation et Impuretés
- 3.2.S.4 Contrôle de la substance active
- 3.2.S.5 Substances de référence
- 3.2.S.6 Conditionnement
- 3.2.S.7 Stabilité

3.2.P Le Produit Fini (PF)

- 3.2.P.1 Description et composition du Produit Fini
- 3.2.P.2 Développement Pharmaceutique
- 3.2.P.3 Fabrication
- 3.2.P.4 Contrôle des Excipients
- 3.2.P.5 Contrôle du Produit Fini
- 3.2.P.6 Substances de référence
- 3.2.P.7 Conditionnement
- 3.2.P.8 Stabilité

Aspects Chimiques et Analytiques

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)

Hypothèse : « exposition identique » = quantité de substance active passant dans le sang (plasma)



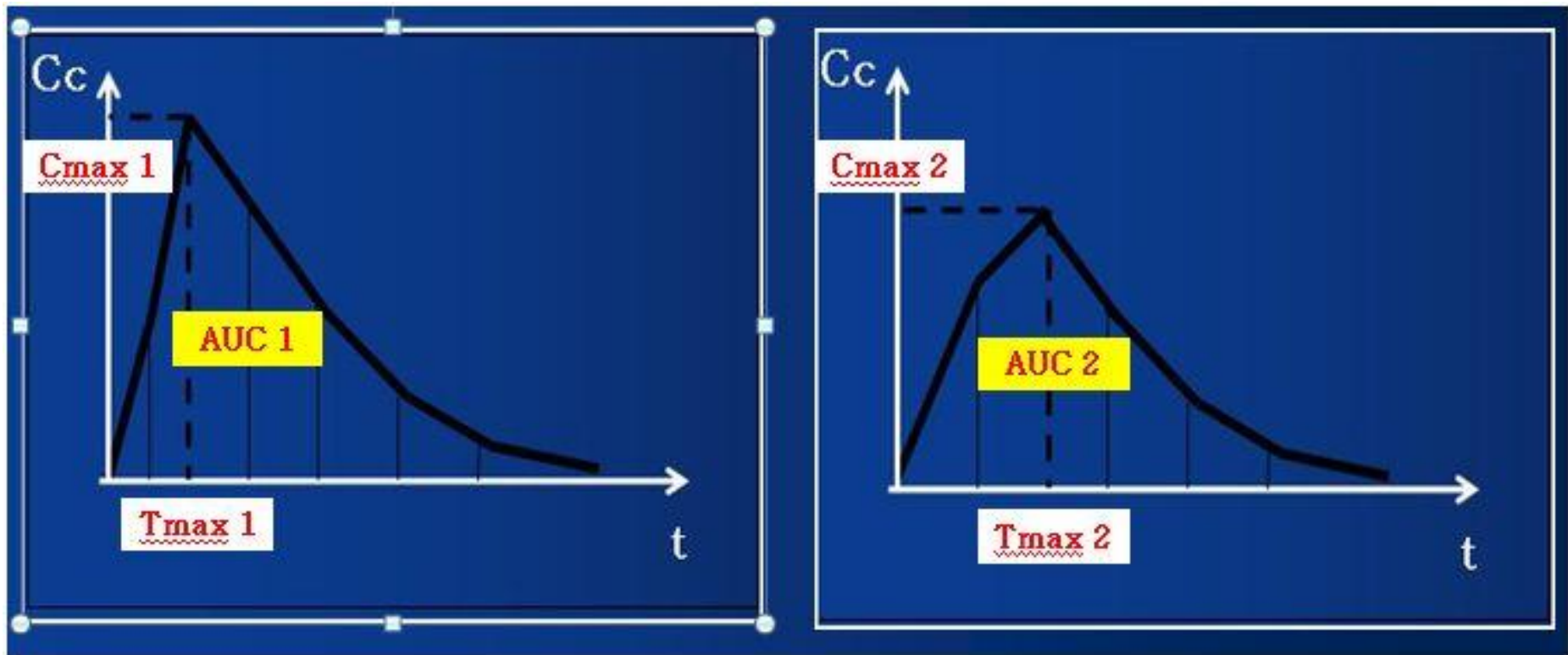
Efficacité thérapeutique identique

Sécurité identique

Médicament Générique = bioéquivalence

A exposition identique = efficacité et risque identiques

Comparaison des AUC et des couples (C_{max} , t_{max})



Courbe 1: concentration en fonction du temps d'un produit de référence

Courbe 2: Concentration en fonction du temps d'un générique

Analyses statistiques

Critères de bioéquivalence : Rapport des AUC, des Cmax (générique/Référence)

IC à 90 % de la moyenne des rapports d'AUC et de Cmax,
 $\alpha = 0.05$

bornes d'acceptation de la Bioéquivalence :
= [0.80 - 1.25]

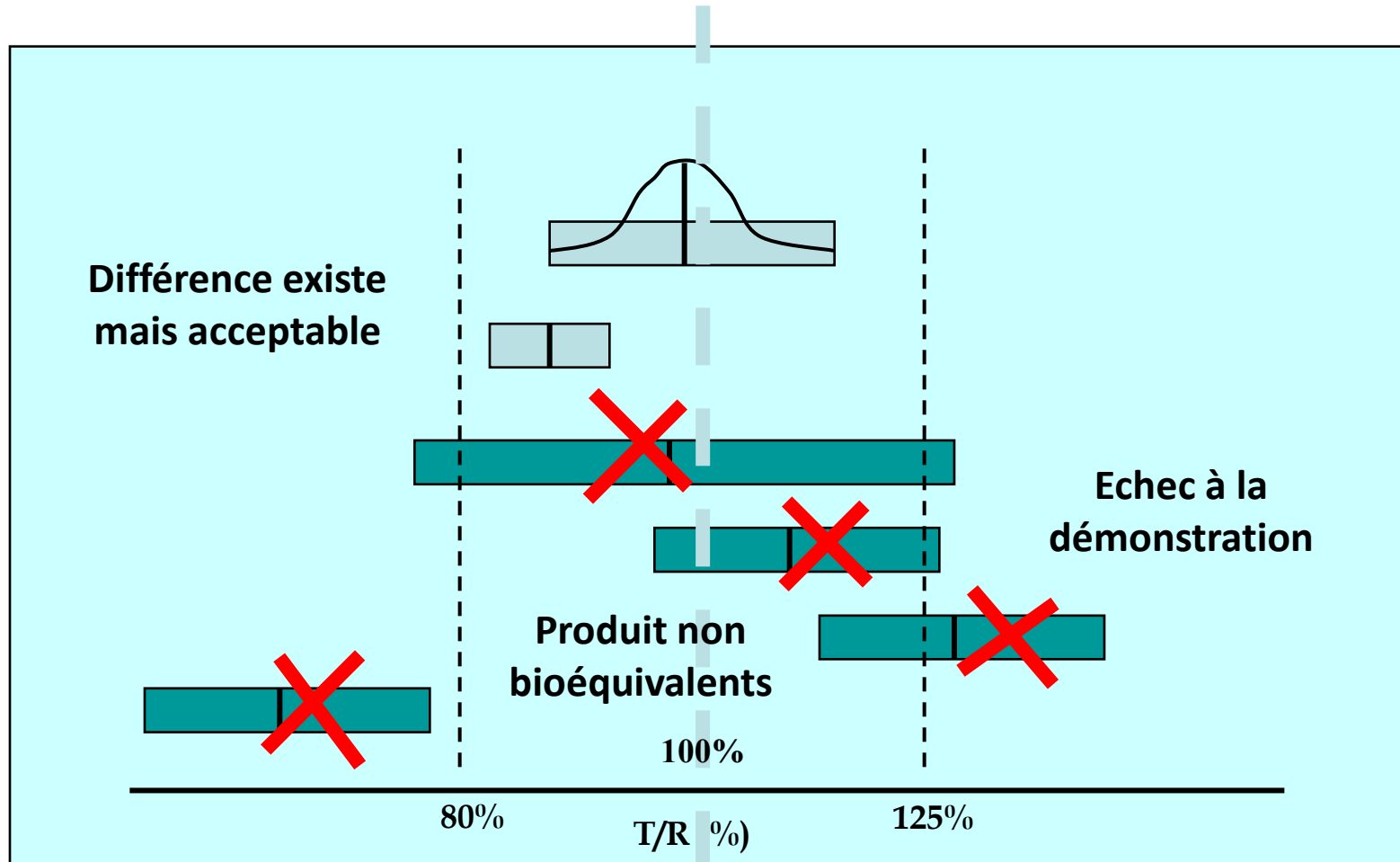
Peut être réduite (0.90 – 1.11) si index thérapeutique étroit

Peut être élargie pour la Cmax si médicament à haute variabilité intra-individuelle (CV>30%)

ANSM 2012 : Furosémide 500 mg**60 sujets sains, 43 ont terminé les deux périodes**

	Test	Référence	Mean Ratio	IC 90 CV intra (%)
	Furosemide Archie (TEVA)	Lasilix (Sanofi)		
AUC 0-t (µg.h/ml)	19,30 ± 10,88	18,15 ± 10,05	102,44	93,88-111,79 (23,24)
AUC 0-inf (µg.h/ml)	21,75 ± 10,76	20,99 ± 10,55	101,31	92,41-111,06 (23,65)
Cmax (µg/ml)	7,33 ± 4,37	7,01 ± 4,15	101,27	88,90-115,37 (35,26)

Résultats des études de bioéquivalence



Implication pour les patients

- Forme et couleur des comprimés / gélules = différents entre princeps 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 dans ce cas le patient doit avancer le paiement (remboursement secondairement par la sécurité sociale)

Implications pour les agences de régulation (ANSM en France)

- 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)

Implications 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

Lieux de fabrication des médicaments

- En règle, 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 du GEMME : Production des génériques (produits finis) dans 55% des cas en France et dans 97% des cas en Europe (Espagne et Italie)

bilan des contrôles des produits finis réalisés entre 2007 et 2011 par l'ANSM

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

Bilan des contrôles des matières premières (substances actives) réalisés entre 2007 et 2011 par l'ANSM

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

Les non conformités ont principalement porté sur la teneur en impuretés (légèrement supérieure aux limites des spécificités exigées) et ont donné lieu à la mise en place de mesures correctrices

Conditions du succès des génériques

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

Méta-analyse sur « l'efficacité clinique » des génériques en cardiologie

(AS Kesselheim, JAMA 2008;300: 2514-2526)

- 47 études retenues dont 38 randomisées
La moitié sont des études de bioéquivalence chez des sujets sains associant une évaluation de paramètres cliniques : Fréquence cardiaque, pression artérielle, paramètres ECG, effets indésirables
- Domaines étudiés : Béta-bloquants, diurétiques, antagonistes calciques, anti-plaquettaires, statines, IEC, alpha-bloquants, anti-arythmiques et coumadine
- Résultats : Aucune différence clinique retrouvée entre princeps et génériques dans la plupart des études
- Aucune différence en termes de morbi-mortalité dans une cohorte de 50.000 patients allemands coronariens suivis 4 ans recevant un bêta-bloquant (princeps versus générique)

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

Y a-t-il des cas particuliers ?

- **Anti-épileptiques :**
 - 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 +++)
 - Beaucoup d'affirmations de neurologues basées sur des « impressions » ou bien sur des « on m'a dit »....
- **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)
 - Lobbying très agressif du laboratoire princeps +++

Questions posées en termes d'efficacité pour les génériques de certains princeps Y a-t-il des cas particuliers ?

- **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 transplantateurs +++)
= génériques non inscrits dans le répertoire des génériques en France et donc non substituables (en France)

Impact pour la prise en charge par la société des coûts de santé

Comment réduire les coûts de santé ?

Quelle est la part des médicaments ?

Quel est l'impact des génériques sur les coûts de santé et sur l'équilibre des comptes de la sécurité sociale en France ?

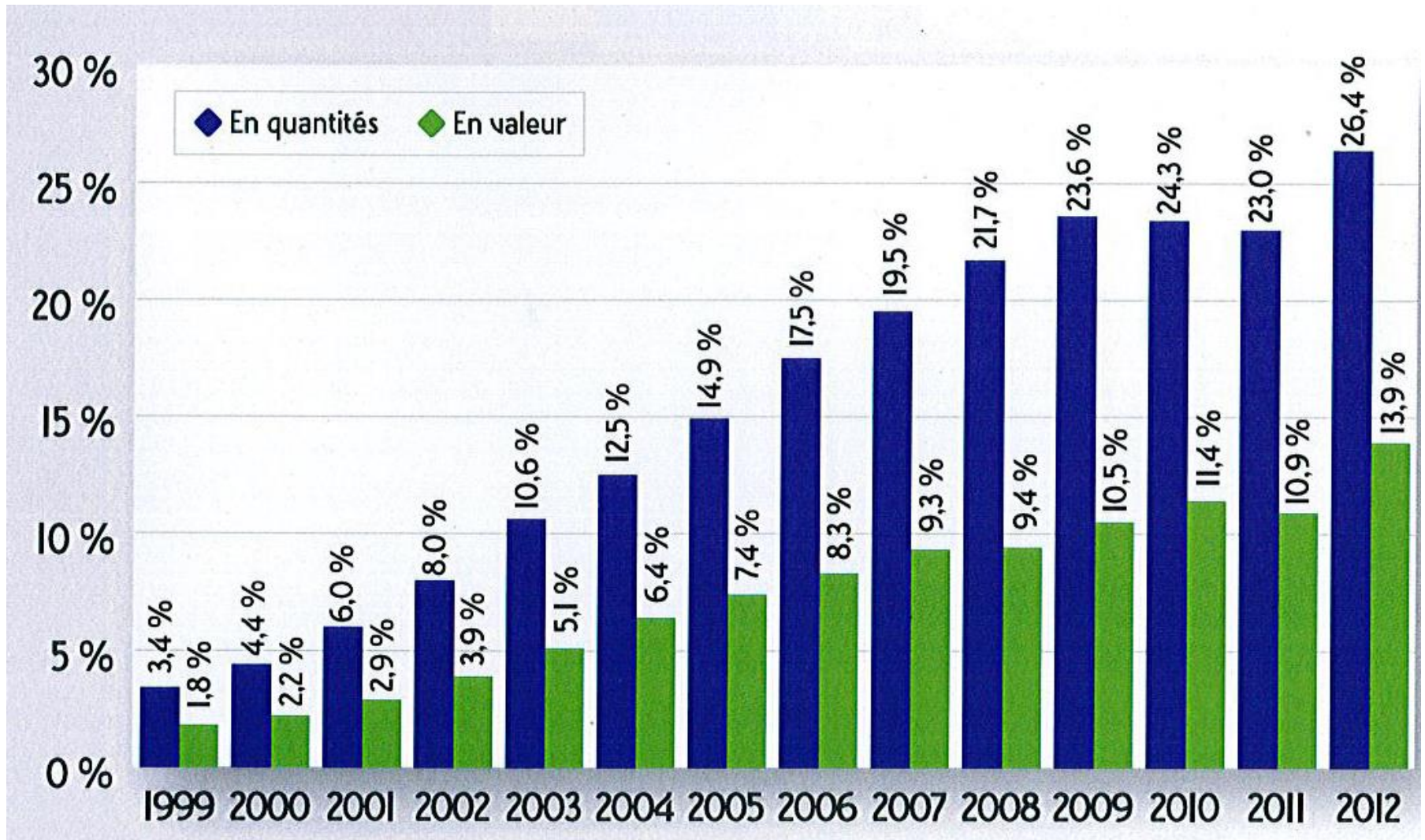
Intérêt des médicaments génériques

- 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 toutes façons quand la pénurie provient de la fabrication de la matière première par un fabricant unique dans le monde !!!)

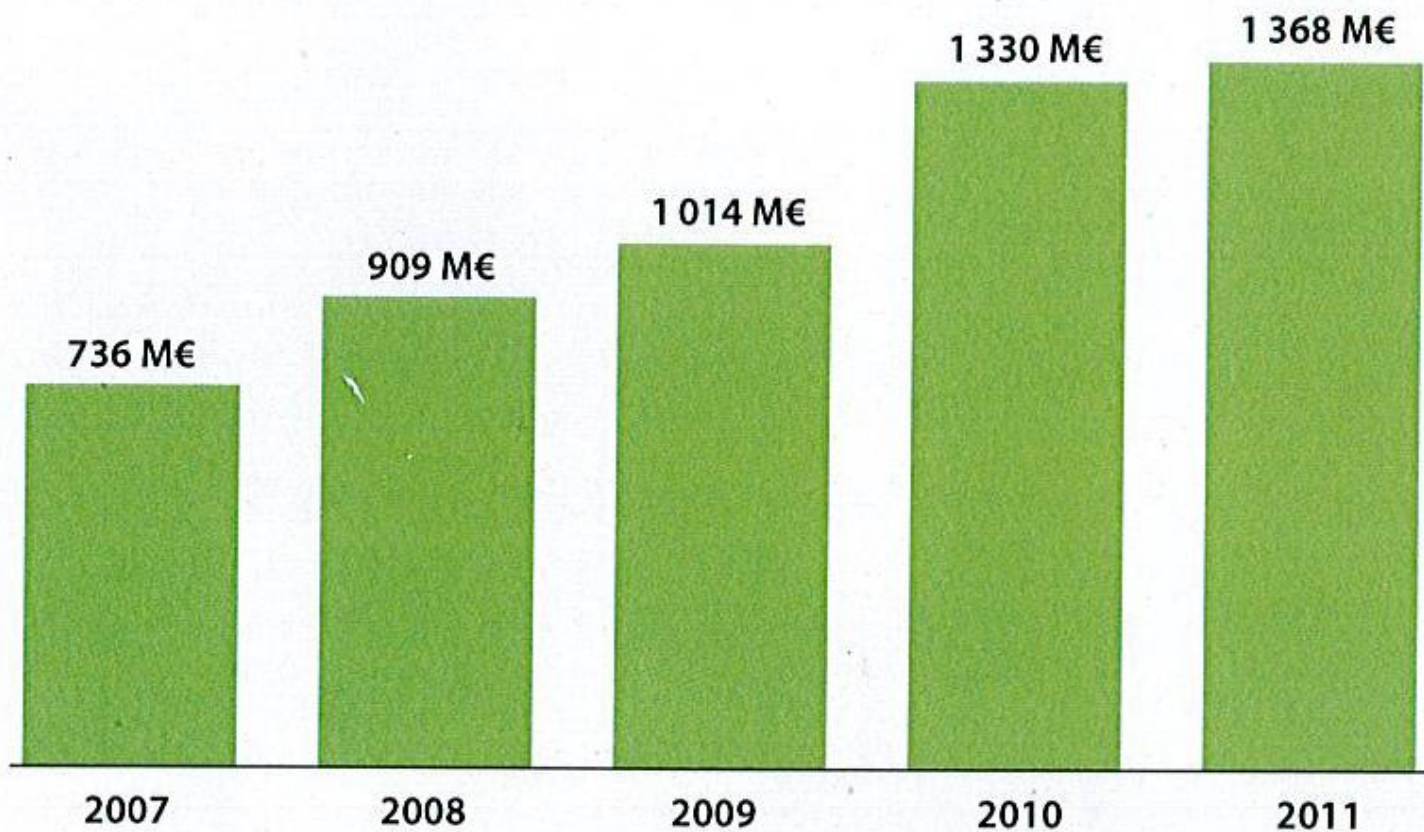
Impact économique des génériques

- 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)

Evolution de la part des génériques dans le marché des spécialités remboursables (ANSM juillet 2013)



Montants d'économies liées à la substitution générique



Champ : tous régimes, France entière (extrapolé)

Source : CNAMTS

Estimation d'une économie de 8,5 Milliards d'Euros par la SS entre 2002 et 2012
Par la substitution par les génériques

Rapport CNAMTS 2013

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

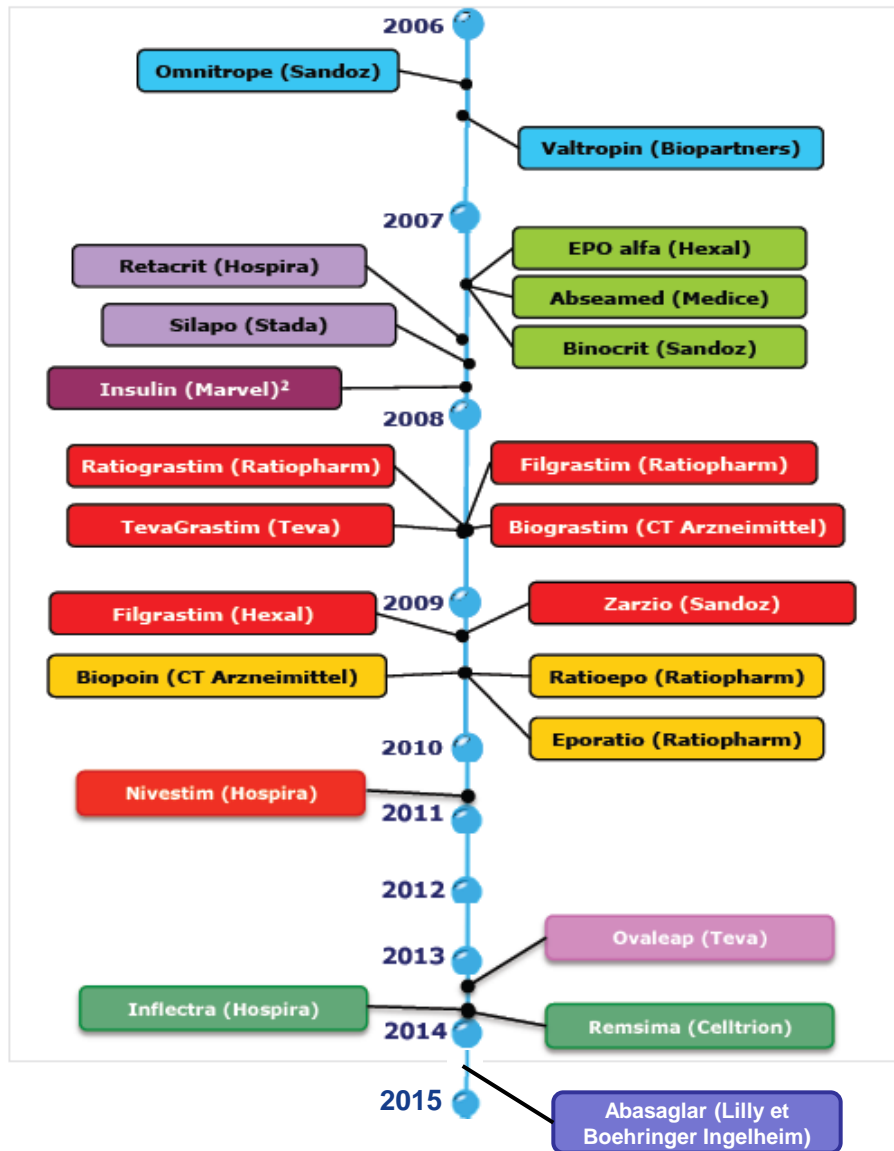
- = La réduction des coûts liés aux médicaments par les génériques contribue au maintien de l'accès à l'innovation thérapeutique de plus en plus coûteuse
- = Il faut réduire globalement la consommation des médicaments en France et Favoriser l'implantation des génériques
- +...*Réduire le nombre de patients à traiter!! Oui par la prévention (tabac, alcool, vaccination +++ etc...)*

Médicament biologique

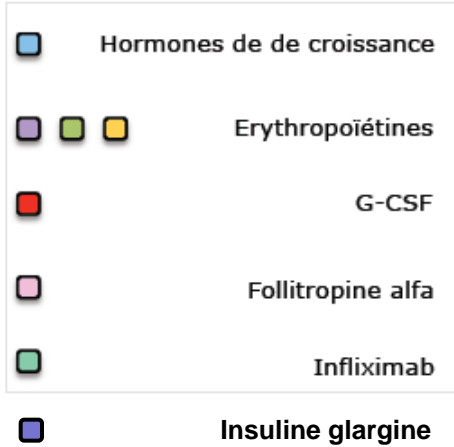
- Médicament dont la substance active est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite
- La détermination de sa qualité nécessite une combinaison d'essais physiques, chimiques et biologiques, ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle

Médicament bio-similaire

- 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 pre-cliniques et cliniques supplémentaires pour établir une équivalence thérapeutique



Biosimilaires ayant obtenu une AMM en Europe à fin septembre 2015



COMEDIMS APHP

- Les EPO, facteurs de croissance de la lignée rouge
- Mise en concurrence des biosimilaires d'EPO à demi-vie courte (COMED du 22/11/2011).

■ Les G-CSF : facteurs de croissance de la lignée blanche

- Mise en concurrence des G-CSF à demi-vie courte biosimilaires et *princeps* (COMED du 18/11/2009).

■ Infliximab : commercialisation des 1^{ers} biosimilaires en 2015

- 2016 et suivantes : rituximab, trastuzumab, insuline glargine, cetuximab, etc.