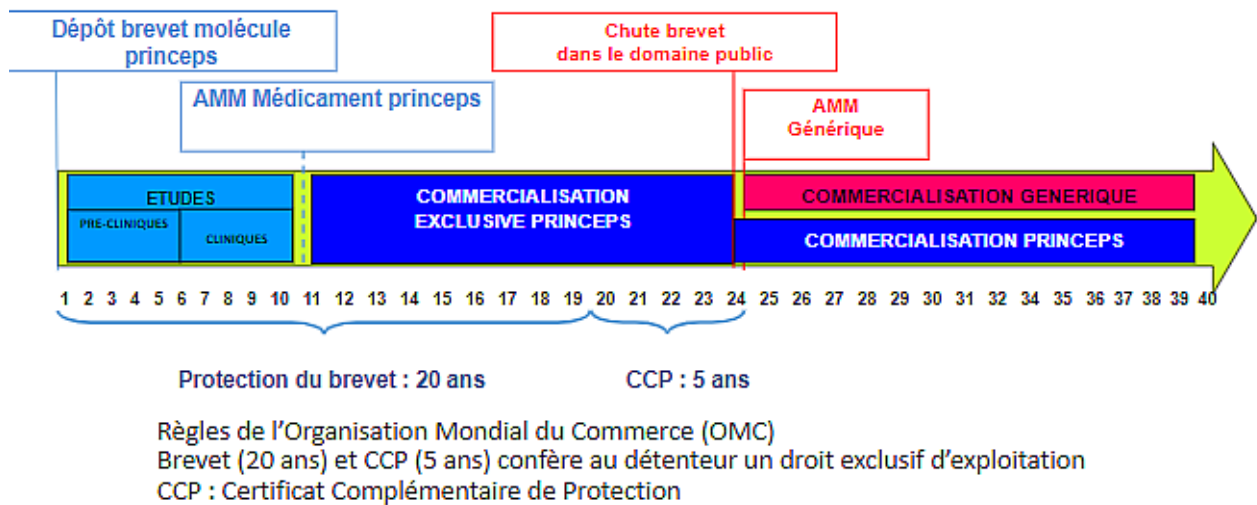


# Médicament générique



## I. Définitions

Étymologie Générique : Adjectif de latin *genus*, *-eris*: genre → ensemble de traits communs à des êtres ou à des choses caractérisant et constituant un type, un groupe, un ensemble

GENÉRIQUE → définition évolutive :

- ✓ 1981 : Commission de la concurrence : toute copie d'un médicament original
- ✓ 1987 : Directive européenne : Médicament essentiellement similaire
- ✓ 1998 : spécialité générique d'une spécialité de référence
- ✓ 2004 : Spécialité de même compo qualitative et quantitative en PA, de même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence au médicament original a été démontrée par des études appropriées

!! Ne pas confondre avec : !!

- **Mee-too** → PA ≠ dans les mêmes classes pharmacologiques  
ex : Statines (simvastatines, pravastatine)
- **contre-façon des médicaments**
- **Co-marketing = co-promotion** → Association de 2 labo pour la commercialisation d'un même médicament avec AMM récente → dépôt de 2 princeps ≠  
ex : Onbrex<sup>®</sup> (Novartis<sup>®</sup>) / Oslif<sup>®</sup> (Pierre Fabre<sup>®</sup>)
- **Médicaments biosimilaires** → similaire à un médicament biologique de référence (vaccin, Epoïétine, Ac, ...)
- **Médicaments Hybrides** → application au 01/01/2020, ne répond pas à la définition de générique, ≠ sur les indications thérapeutiques/dosages/formes pharmaceutique/voie d'administration, Bio-équivalence non-démontrable (justifiant résultats complémentaires)

## II. Pour être générique

Pour tous médicaments : Princeps et génériques : variabilité de la teneur en PA +/- 5%

Même forme pharmaceutique : en ref a une voie d'administration mais galénique peut être  $\neq$  !

Bioéquivalence démontrée : Biodispo relative  $\rightarrow$  Même dose de PA, même voie d'administration et spécialités  $\neq$ , puis pharmacocinétique :

$\rightarrow$  Quantité : ASC

$\rightarrow$  Vitesse d'absorption : Cmax et Tmax

Etudes de bioéquivalence en pratique :

$\rightarrow$  Etudes en Cross over

$\rightarrow$  12 – 48 VS

$\rightarrow$  Valeurs moyennes des ratio +/- 90% Intervalle de confiance :

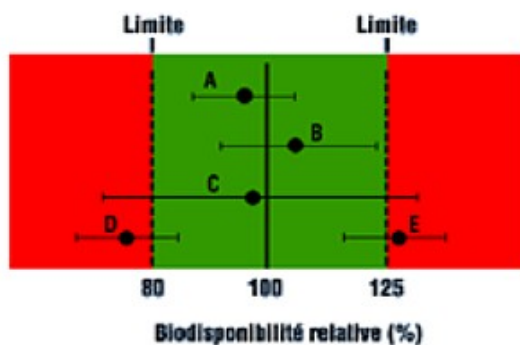
- Rapport ASC générique / ASC princeps
- Rapport Cmax générique / Cmax princeps

$\rightarrow$  Limite de bioéquivalence :

- IC doit être 80 – 125% = Variabilité ASC de 5 – 7%
- Absence de comparaison sur Tmax
- NB : même marges que celles admises pour les différents lots de production d'un même médicament
- Médicaments à marge thérapeutique étroite (petite variation de la concentration plasmatique peuvent présenter des expressions cliniques significatives) : Lites de bioéquivalence entre 90 – 111 %

En comparaison du princeps :

- A et B : bioéquivalents
- C, D et E : pas bioéquivalents



Mêmes critères de qualité que tous les médicaments : les agences de Santé et les autorités veillent !

Enregistrement d'AMM allégée :




- pas de phases pré-cliniques et cliniques de phase 2 ni de phase 3 !
- Études de bioéquivalence
- inscription au répertoire des groupes génériques : R = spécialité de ref, G = générique, EEN (excipient à effets notoires) dans R et pas dans G ou l'inverse

15/12/2017 : ANSM officialise la création de groupes génériques pour les médicaments à base de plantes :

- Loi Financement SS 2015 :
  - Extension aux spécialités dont le PA est d'origine végétale ou animale
  - « Médicaments à base de plantes d'un même groupe [générique] ont la même composition qualitative et quantitative en substance active végétale, la même forme pharmaceutique et une activité thérapeutique équivalente. »
  - création de 9 groupes pour 6 substances actives
  - Cas groupes n'ont pas de spécialité de ref
  - Chaque médicament est identifié par la substance active (règles de l'EMA) pour un usage médical établi
  - Rappel que la substitution ne peut s'exercer qu'en spécialités inscrites au sin du même groupe

### III. TOUS médicaments génériques

3 groupes de médicaments génériques :

Auto-générique (copie-copie)	Essentiellement similaire	Assimilable
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Même PA</li> <li>• Même forme galénique</li> <li>• Mêmes excipients</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Même PA</li> <li>• Même forme galénique</li> <li>• <b>Excipients différents</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Même PA mais <b>forme chimique différente</b></li> <li>• <b>Forme galénique pouvant être différente</b> (même forme pharmaceutique)</li> <li>• <b>Excipients différents</b></li> </ul>
Essais de bioéquivalence non indispensables	Essais de bioéquivalence obligatoires	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Souvent même chaîne de fabrication</li> </ul> 		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Perindopril arginine 2,5 mg = perindopril 1,69 mg/cp <b>R</b></li> <li>• Perindopril tert-butylamine 2mg = perindopril 1,67 mg/cp <b>G</b></li> </ul> 

## **IV. Mesures visant les médecins**

Depuis 2015 : prescription obligatoire en DCI

Pour s'opposer à la substitution : Prescripteur doit indiquer la mention « non-substituable » et obligatoirement préciser la raison médicale :

- MTE : Marge thérapeutique étroite
- EFG : Enfant de – de 6 ans, l'orsqu'aucun médicament générique n'a une forme galénique adaptée et que le médicament de ref dispo permet cette administration
- CIF : Contre-indication formelle et démontrée à un EEN présent dans tous les médicaments génériques dispo et que le médicament de ref ne comporte pas cet excipient

## **V. Mesures visant les pharmaciens**

Avant 1999 : Droit de substitution accordé aux pharmaciens

- Permet aux pharmaciens de délivrer une spécialité différente de celle prescrite (Si inscrite dans un même groupe générique que spécialité prescrite)
- Avec le consentement du patient
- Sans avoir a informer le prescripteur

TFR = Tarif forfaitaire de Responsabilité : Tarif de ref pour le remboursement

ex : Prix princeps pndt exclusivité : 12,5 euros

Fin de brevet : décote du prix de 20 – 25 % → TFR = 10 euros

## **VI. Mesures visant les patients**

Campagne promotionnelle au public (ANSM)

Le patient est autorisé à refuser un générique : Application « dispositif tiers-payant contre générique » :

- Règlement direct auprès du pharmacien
- Envoi feuille de soins à l'AM pour remboursement à un prix minoré (au max prix du générique le + cher du groupe générique)
- Ne s'applique pas si médecin a indiqué « non substituable » avec justification

## VII. Économie(s) des génériques

Les génériques permettent d'économiser 1,6 milliard € / an, 2010 – 2014 : 7 milliards € !

Évolution du taux de substitution : (pas ouf en France)

- 2010 : 68%
- 2017 : 80%

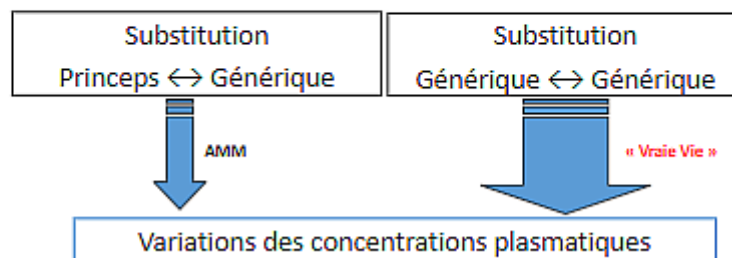
## VIII. Difficultés liées à l'usage du générique

- Communiqué de l'Académie nationale de médecine : « Appliquer règles de pharmacovigilance et de pharmacoépidémiologie aux médicaments génériques [...] qu'aux médicaments référents »
  - Nom de labo rarement dispo
  - Certaines déclarations imputées au princeps
- Manque de confiance des pro de santé et des patients
- Bioéquivalence ≠ Équivalence thérapeutique (surtout si substitution d'un générique par un autre !)

- Questions de la variabilité Générique – Générique ?

- Rappel, essais bioéquivalence :

- Volontaires sains dans conditions très standardisées
    - Nombre restreint de sujets avec objectif de non-infériorité
    - Absence de co-administration d'autres médicaments
    - Comparaison uniquement générique Vs. princeps



Compilation données de 258 études de bioéquivalence d'antiépileptiques  
(Krauss et al. *Annals of Neurology*. 2011)

- 141 génériques homologués aux USA
- Modèle évaluant 595 paires de génériques entre eux : ratios des ASC et C<sub>max</sub>

- Difficultés liées à la maladie :

→ Médicament à MTE : Question de bioéquivalence générique à générique ?

MAIS lim de bioéquivalence : 90 - 111 %

→ Maladies chroniques et graves (ex : épilepsie) : anxiété avec facteur déclenchant d'une crise et possible effet nocebo si remplacement par générique

- Difficultés liées au patient :
  - PA : risque de confusion
  - ex : prend à la fois le médicament habituel et le générique : double dose !!
  - Génériques ressemblants pour des princeps ≠
  - Enfants : Observance médicamenteuse
  - ex : ATB princeps saveur fraise Haribo et générique saveur simili pamplemousse
  - Risques liés aux EEN : allergies, apports sodés (HTA), sucre (diabète)
- Difficultés pour les soignants : Erreurs de dispensation, d'administration :
  - mémorisation de certaines DCI
  - Pour des princeps ≠ :
    - ✓ Génériques de PA ≠ mais très ressemblants
    - ✓ Acebutolol (bêta bloquant) VS Amiodarone (anti-arythmique)
  - Controverse sur un hypnotique (Zopiclone) retrouvé dans un conditionnement de diurétique (Furosémide) (mais c'était pas vrai)

## **CONCLUSION :**

Les médicaments génériques :

- ne font pas courir de risque inutile au patient
- Toutefois :
  - Attention à certaines patho
  - Attention tt particuliers
  - Attention patients particuliers
  - = Eviter la substitution iatrogène
- Expliquer au patient
- Participe utilement à la maîtrise des dépenses de santé
- Médicaments génériques = PA bien connu avec long recul sur benef/risque