



# Princeps, copies, génériques : quelles différences ?

Pr Odile CHAMBIN  
UFR Pharmacie  
Dijon



# Introduction

- 1<sup>ère</sup> définition des génériques en **1996**.
- Développement des génériques depuis 1998 avec le droit de substitution en 1999.
- Le marché des génériques n'a cessé de **progresser** jusqu'en 2011 où il y a une baisse notable en France.
- Représente environ **25%** des médicaments remboursables (40% avec substances non protégées – ex. paracétamol).

# Introduction

- France = pays européen où la pénétration des médicaments génériques est relativement faible.

Part de marché (%) en valeur et en volume des génériques au sein des principaux marchés pharmaceutiques selon IMS Health  
(à définition de générique comparable d'un pays à l'autre)



# Introduction

- Pourquoi a-t-on des **craintes** en France ?
  - De nombreux rapports sont parus fin 2012 (ANSM, IGAS, Académies, mutualité ...)
  - Problèmes d'information sur les médicaments génériques :
    - Des prescripteurs
    - Des pharmaciens
    - Des patients
- Rappels sur les conditions de **mise sur le marché** de ces médicaments.

# Définition

- Selon le Code de la Santé Publique :

Le **générique** d'une spécialité de référence dite « princeps » est défini comme ayant la **même composition qualitative et quantitative en principe actif**, la même forme pharmaceutique, et dont la **bioéquivalence** avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité adaptées.

# Définition

- **Principe actif :**
  - En 2004 : différents sels (esters, éthers, isomères ...) sont considérés identiques sauf si propriétés différentes vis à vis de la sécurité et efficacité
- **Mêmes formes pharmaceutiques :**
  - Identiques pour les formes orales à libération immédiate
  - Identiques pour les formes orales à libération modifiée



# Définition

- Bioéquivalence :
  - Equivalence des biodisponibilités
  - Etudes *in vivo* chez l'Homme
  - Permet de déterminer la quantité de substance active disponible (qui atteint la circulation sanguine) et la vitesse de ce processus.
  - Par cette bioéquivalence, on peut conclure, par extension, à une même efficacité thérapeutique.
- Pas d'études pré-cliniques ni d'études cliniques

# Généralités

- Différences possibles :
  - Le procédé de fabrication
  - Les excipients
    - Attention aux **excipients à effet notoire**  
Ex. lactose, éthanol, saccharose, huile d'arachide  
... (répertoire)  
Peuvent exister ou non dans le princeps.
  - La forme galénique (Cf.ci-dessus) (Ex. Mopral®)
  - La couleur, la taille, le goût (formes pédiatriques)
  - Le conditionnement
- Loi du 29/12/11 : limiter les **différences d'apparence** entre générique et princeps.



# Généralités

- Génériques = **médicaments**
- Mise sur le marché qu'après obtention d'une **AMM**
- AMM après évaluation d'un Common Technical Document (CTD)
- Par des **experts** de l'EMA ou de l'ANSM
  - Experts « chimistes »
  - Experts « galénistes »
  - Experts « pharmacocinéticiens »
- CTD = garantie **de qualité et de sécurité**

# Expertise chimique

- **Principe actif = substance active**
  - Doit être conforme à la **monographie** de la Pharmacopée Européenne (CEP) ou au Drug Master File (DMF)
  - **Mêmes limites** de pureté, de teneur et de stabilité (temps, température, humidité, lumière) que pour le princeps
  - **Caractérisé** par des méthodes adaptées en fonction de l'usage (taille des particules, polymorphisme ...) ⇒ **spécifications**

# Expertise chimique

- **Fabrication contrôlée** de la substance active dans des établissements pharmaceutiques (certificat délivré par les autorités de santé)
  - Etapes de synthèse et intermédiaires décrits
  - Impuretés recherchées
- Existe des **inspections** de ces sites de fabrication (sites hors de l'Europe)
- *Problèmes* possibles mais avec les mêmes risques que pour les princeps (ex. héparine et Lovénox®)

# Expertise galénique

- **Produit fini = forme galénique**
  - **Développement pharmaceutique** avec le choix optimal des excipients (conformes à la Pharmacopée, sans risque TSE ...) et de la forme pharmaceutique
  - Par un procédé de fabrication adapté
  - Suivi du **profil d'impuretés** qui doit être comparable au princeps
  - Suivi des **cinétiques de dissolution *in vitro*** comparatives dans 3 pH pour toutes les formes orales solides (pH = 1,2 - 4,5 et 6,8)

# Expertise galénique

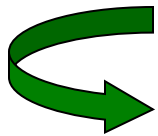
- **Produit fini = forme galénique**
  - **Contrôles** nombreux
    - Sur les matières premières (PA, excipients, conditionnement)
    - **A libération** : spécifications
    - **A péremption** dans différentes conditions (25° C / 60% RH - 30° C / 65% RH et 40° C / 75% RH)
- ⇒ Permet de fixer les conditions de conservation

# Expertise galénique

- **Fabrication contrôlée** du produit fini dans des établissements pharmaceutiques (certificat délivré par les autorités de santé)
  - Etapes de fabrication
  - Appareillages et contrôles in-process afin de valider les étapes critiques
- **Validation du procédé** conduite sur plusieurs lots pilotes puis industriels (changement d'échelle)
- Si fabrication hors UE, **contrôles** nécessaires à l'arrivée dans l'UE
- **Inspection** régulière des sites de fabrication (BPF).

# Expertise pharmacocinétique

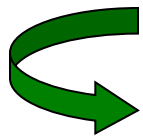
- Etudes de **biodisponibilité *in vivo*** chez l'Homme
- Sujets **sains** et **nombre** déterminé par rapport aux études statistiques
- Schéma d'administration **croisée**
- Méthode de **dosage** analytique validée (limite de détection, spécificité et sensibilité)



Obtention de cinétique d'évolution de la concentration plasmatique de la substance active en fonction du temps

# Expertise pharmacocinétique

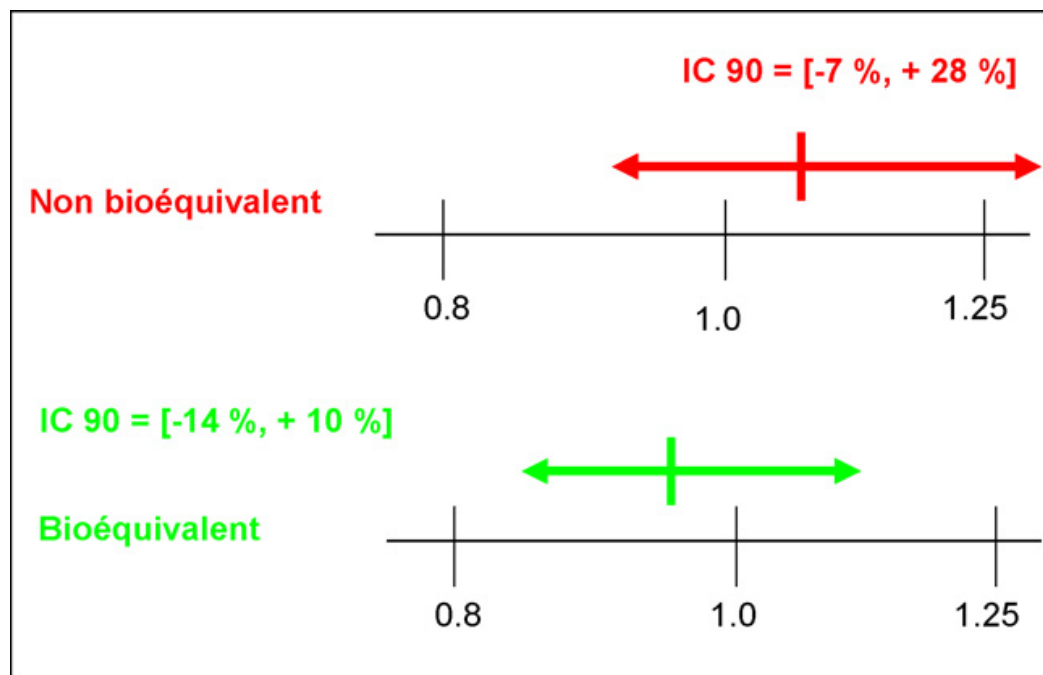
- Deux médicaments sont **bio-équivalents** si les bornes [min, max] de l'intervalle de confiance à 90 % (IC 90) du ratio générique versus princeps calculées pour la surface sous la courbe (SSC) et pour la concentration plasmatique maximale (C<sub>max</sub>) sont incluses dans l'intervalle [ -20 %, + 25 %].



- La variation n'est donc pas sur la biodisponibilité mais sur l'IC 90
- En fait, variabilité **d'environ 5%** qui correspond aux variations entre différents lots d'un même médicament



# Expertise pharmacocinétique



Comparaison des surfaces sous la courbe (SSC) moyennes : différence de biodisponibilité moyenne entre les génériques et le princeps de 6 %.

## Étude de biodisponibilité entre un princeps et deux génériques

1er cas : IC 90 de [-7%, + 28 %] : bien que la différence de biodisponibilité moyenne soit modeste, ce générique n'est pas bio-équivalent au princeps.  
2ème cas : IC 90 de [-14 %, + 10%] inclus dans l'intervalle autorisé [- 20 %, + 25 %] : médicaments bio-équivalents.

# Expertise pharmacocinétique

- Exonérations **rare**s pour ces études de biodisponibilité
- Pour **les formes topiques**, à action locale
  - La biodisponibilité n'est pas pertinente
  - Si la composition en excipients est la même que celle du princeps : dossier évalué sur la **qualité** (propriétés physico-chimiques, rhéologie, tolérance ....)
  - Si la composition est différente : **études cliniques et de tolérance**.

# Comment améliorer l'utilisation des génériques ?

- **Pour les prescripteurs**
  - Prescription en DCI
  - Utiliser le répertoire des groupes génériques (1100 princeps avec 7800 génériques)
- **Pour les pharmaciens**
  - Fournir les explications au patient (limiter la confusion et la non-observance)
  - Fidéliser les sources d'approvisionnement pour les personnes âgées en traitement chronique
  - Utiliser le DP pour éviter les redondances

# Comment améliorer l'utilisation des génériques ?

- **Pour tous les professionnels de santé**
  - Ne pas oublier de signaler tout effet indésirable ou toute difficulté aux services de pharmacovigilance.
  - Coopération inter-professionnelle
  - Prudence pour les médicaments à marge thérapeutique étroite
- **Pour les patients**
  - Faire confiance à leur médecin et pharmacien
  - Dispositif tiers-payant contre générique

# Comment améliorer l'utilisation des génériques ?

- Pour les laboratoires pharmaceutiques
  - Respecter les conditions du CTD
  - Limiter les différences d'apparence
- Pour les autorités de santé
  - Meilleure formation des professionnels de santé pour éviter les messages erronés
  - Expertises des dossiers
  - Variation lors des changements
  - Inspections des sites de fabrication (SA + produit fini)
  - Contrôle des produits sur le marché

De 2006 à 2011 : environ 1000 contrôles ⇒ pas de différence significative entre génériques et princeps.

# Conclusions

- Génériques = **médicaments** avec une AMM
- Niveau **d'exigences similaires** entre génériques et princeps quant à la qualité
- Génériques **nécessaires** pour
  - L'accès aux soins au plus grand nombre de patients
  - L'innovation (ex. Allemagne et USA)
- Penser à la **pharmacovigilance** et au **bon usage**
- Chaque professionnel de santé doit garder son **libre arbitre** pour prescrire ou délivrer ces médicaments en fonction du patient qu'il accompagne.

# Merci de votre attention

