

# Médicaments originaux, génériques et copies

Docteur Nicole Delépine  
Oncologie pédiatrique APHP

[www.nicoledelepine.fr](http://www.nicoledelepine.fr)





# Définition du médicament par la directive Européenne 65/65/CEE du 25 janvier 1965

- Le médicament est : « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales ; toute substance ou composition pouvant être administrée à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier les fonctions organiques chez l'homme ou l'animal »
- Article L5-111-1 du Code de la Santé Publique en France reprend la même définition transposée par l'ordonnance du 23.09.1967, modifiée le 31.12.1971 et le 10.07.1975

# Historique du médicament générique

- La notion de médicament générique est apparue dans les années 50
- Seulement trente ans plus tard, apparaît la première définition en France
- C'est la commission de la concurrence (avis de 81) qui énonce :
- « On entend par médicament générique toute copie d'un médicament original dont la production et la commercialisation sont rendues possibles, notamment par la chute des brevets dans le domaine public une fois écoulée la période légale de protection »



# Définition d'un médicament générique par GSK

- Un médicament **générique** est la **copie** d'un médicament original (=princeps) dont le brevet est tombé.

Un laboratoire qui découvre une molécule la fait breveter et conserve ce brevet pour **environ 20 ans**.

- Une fois les 20 ans passés depuis la date de dépôt du brevet, d'autres laboratoires peuvent **copier** le médicament original, on parle alors de générique ou médicament générique.



# ***Pourquoi un générique est -il meilleur marché qu'un original ?***

Par GSK

- Les frais de recherche et développement (R&D)
- d'un médicament générique sont beaucoup plus bas que le médicament original, car
- "seuls" les frais d' "enrobage" de la molécule (la science étudiant ce phénomène s'appelle la galénique)
- et de marketing (y.c. vente) sont nécessaires à son développement.





# *Pourquoi un générique est -il meilleur marché qu'un original ?*

## Par GSK



■ Les frais de recherche et développement (évalué en 2007 à 1,5 milliard de francs) ont été financés par la firme commercialisant le médicament original (princeps).



■ les médicaments génériques, qui n'ont pas de frais de R&D peuvent se permettre d'être **environ 30% meilleur marché** que le médicament original.



# Durée exploitation optimale d'un médicament par GSK

- On estime qu'il faut 10 ans pour mettre au point un médicament depuis sa découverte jusqu'à sa commercialisation, de sa commercialisation à la fin du brevet il reste alors 10 ans en moyenne pour rentabiliser son médicament.





# Différences et points communs entre un médicament original et le générique par GSK

- “Le médicament générique **n'est pas 100% identique** au médicament original.
- D'un point de vue **chimique** (molécule, par exemple *paracétamol*) les **2 médicaments se ressemblent parfaitement**
- concernant l'**effet du générique** face à l'original des différences peuvent survenir
- par exemple l'**effet peut apparaître plus rapidement**
- peut être plus ou moins important
- la science étudiant ces phénomènes s'appelle la pharmacocinétique ou biopharmacie.



# Différences et points communs entre un médicament original et le générique par GSK

■ le lien entre un médicament générique et un médicament original est une relation plutôt de **frères** que de **frère jumeaux** en tous cas au niveau de l'effet (biopharmacie). Pour la plupart des médicaments, entre le générique et l'original, présentent des **différences peu significatives** pour le patient, ce qui permet une substitution du générique par un pharmacien ou médecin sans aucun problème”

# critères de sécurité et d'efficacité *(d'après Heller 2006)*

- La société pharmaceutique qui produit le médicament original doit faire état d'études toxicologiques, pharmacologiques et cliniques.
- Pour la copie, la compagnie doit produire une littérature scientifique attestant la sécurité et l'efficacité du produit.
- Le générique doit être démontré comme « *essentiellement similaire* au médicament original » (Directive 2004/27/CE publiée le 31 mars 2004).



# *trois types de médicaments remboursés (d'après Heller 2006)*

- médicament générique constitué de la spécialité originale ne peut être mise sur le marché qu'après échéance du brevet et 10 ans d'utilisation dans l'UE.
- La copie est la substance originale qui a montré son efficacité et sa sûreté d'emploi après 10 ans d'utilisation dans l'Union Européenne.



# L'équivalence thérapeutique d'un générique

- assimilée à une bioéquivalence ou à une biodisponibilité qui doit être identique à celle du produit original.
- paramètres de biodisponibilité
- aire sous la courbe (AUC)
- la concentration maximale ( $C_{max}$ ) du produit
- et le temps nécessaire ( $t_{max}$ ) pour atteindre cette concentration maximale.
- Ces données pharmacocinétiques sont réalisées sur des volontaires sains





*données du médicament générique  
comparées aux données du  
médicament original*

- résultats exprimés sous forme d'un rapport (générique/original)
  - **le « point estimate ».**
  - Un intervalle de confiance de 90 % est déterminé.
  - Le « point estimate » et son intervalle de confiance de 90 % doivent s'inscrire dans **un intervalle de 0.8 à 1.25.**



# MAIS.....pour les médicaments à marge thérapeutique étroite

- anti-arythmiques, anti-épileptiques, anti-coagulants oraux, digitaliques, immunosuppresseurs, sulfamidés hypoglycémiants, théophylline.  
l'intervalle de confiance de 90 % doit se situer entre 0.9 et 1.11.
- *En ce qui concerne les médicaments à marge thérapeutique large,*
  - *l'intervalle de confiance de 90 %*
  - *peut se situer entre 0.75 et 1.33 !*



Mais ... Un même principe actif peut exister sous forme de **sels différents**

- *La pharmacocinétique peut être identique quelque soit le sel (ex. diclofenac sodique et diclofenac potassique),*
  - *mais ce n'est pas toujours le cas notamment pour le propoxyphène, la pilocarpine, la lincomycine, la pénicilline G, l'alprenolol... Dans ces cas, les différents sels peuvent avoir une biodisponibilité différente.*

# du tmax parmi les données pharmacocinétiques

Dans les cas de génériques, il faut tenir compte du fait que la **gamme complète et les indications du médicament original** ne sont pas toujours reprises.



# du $t_{max}$ parmi les données pharmacocinétiques

Cette donnée a moins d'importance lorsque l'effet pharmacologique demandé n'est pas lié à la rapidité d'action

( traitement de l'hypertension artérielle, de l'hypercholestérolémie etc...)



# du tmax parmi les données pharmacocinétiques

dans certaines pathologies

**l'effet pharmacologique doit être obtenu rapidement :**

état douloureux aigu crise d'asthme, hyperglycémie...

**il faut que le médicament agisse rapidement et le tmax est un paramètre essentiel de ce point de vue.**



# utilisation d'excipients différents

Certains excipients n'ont pas d'effet neutre chez certains patients

- **Ce type d'excipients est décrit comme « excipients à effet notoire ». EEN**
- Les excipients à effet notoire sont repris dans une liste publiée par la Commission Européenne (Directive juillet 2003).



# Empirisme. Pragmatisme

- Création d'un statut autonome



# Génériques dans l'Europe

- Ce n'est que le **31 mars 2004** que les **génériques acquièrent un véritable statut juridique dans la directive 2004/27/CE**
- Malheureusement, si le consommateur ou le patient devrait être le nœud du problème, la «réalité des faits montre que **le développement des génériques comme leur usage est emprunt d'un certain opportunisme économique** » (Sandrine Barthelmé)
- Incitation en faveur de ce nouveau type de médicaments uniquement d'ordre pécuniaire (subventions des médecins, primes à la substitution pour les pharmaciens, retour sur investissement pour les industriels)



# Directive 2004/27/CE

- Met en place une procédure d'A.M.M abrégée, spécifique aux génériques, ainsi que le règlement n° 2309/93 du 22 juillet 93, modifié par le règlement 726/2004 du Parlement et du Conseil du 31 mars 2004
- Il énonce à l'article III :
- **« Un médicament générique du médicament de référence autorisé par la communauté peut être autorisé par les autorités compétentes des États membres conformément aux directives 2001/83/CE et 2001/82/CE dans les conditions suivantes :**



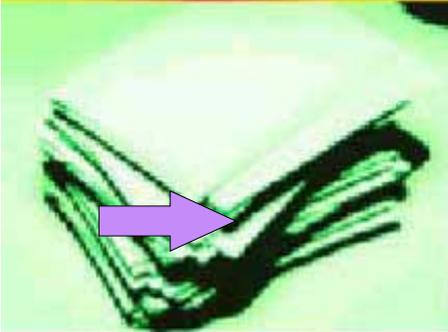


# Directive de mars 2004

- définit le médicament générique et précise la procédure d'A.M.M. dans le sens d'un allégement de cette procédure pour le demandeur
- Elaborée largement en faveur du fabricant de génériques qui bénéficie de toutes les facilités possibles
- Le laboratoire de génériques a désormais la possibilité de demander au laboratoire fabricant du princeps de lui communiquer son dossier d'A.M.M qui servira à la l'obtention de la nouvelle autorisation
- Le laboratoire demandeur n'est pas tenu de fournir le résultat de tests pré-cliniques et cliniques pour le dossier d'A.M.M de son générique

# Régime juridique des génériques

- Le régime juridique des génériques a été construit de telle façon qu'il soit le plus souple et le moins contraignant possible, quelque soit les acteurs (industriels, pouvoirs publics)
- Aménagement considérable en matière de droit des marques et des brevets pour favoriser leur développement
- Régime juridique construit à rebours : le législateur est parti du résultat à atteindre pour en développer les moyens
- Régime juridique sous double influence dont les règles révèlent pour partie du droit communautaire et du droit national comme l'octroi de l'A.M.M



# Moyens Palliatifs de gestion des coûts de santé publique

- Tentatives de responsabilisation des acteurs de santé comme des usagers du système
- Gestion de la santé publique : cela n'est plus seulement une expression de la souveraineté nationale mais elle est une compétence partagée de l'Union Européenne avec les États



# procédure d'A.M.M abrégée, spécifique aux génériques

- a) Demande d'autorisation présentée conformément à l'article XX de la directive 2001/83/CA ou de l'article XXIII de la directive 2001/82/CE
  - b) Caractéristiques du produit conforme sur tous les points pertinents à celui du médicament autorisé par la Communauté, sauf pour certaines parties du résumé des caractéristiques du produit renvoyant à des indications ou à des formes de dosage qui sont encore protégés par le droit des brevets au moment où le médicament générique a été mis sur le marché
  - c) Le médicament générique est autorisé sous le même nom dans tous les états membres où la demande a été présentée.
- Au fin de la présente disposition, toutes les versions linguistiques de la dénomination commune internationale sont considérées comme étant le même nom



## A.M.M communautaire du générique

- Le critère de sécurité sanitaire développé par l'arrêt de 1998 n'a pas été repris dans les directives de 2004 concernant en particulier les excipients

Le quatrième critère de l'arrêt de 1998 concernant les excipients aurait été trop contraignant pour le développement du marché

Le contenu de cette directive est davantage inspiré par une philosophie marchande que sécuritaire

En cela, c'est une attitude paradoxale dans la mesure où nous vivons dans une société qui manifeste une tolérance zéro pour les «risques sanitaires » (C.B)



## Effectivité du concept de médicaments génériques

- 1) Lié à la généralisation de la prescription DCI (Dénomination Commune Internationale)
- 2) Généralisation du pouvoir de substitution des pharmaciens  
En France, le droit de substituer a été accordé en 1998

Médicaments génériques ou la consécration  
de l'opportunisme en santé publique (Sandrine  
Barthelmé) rapport 2007

- La logique commerciale prévaut sur la logique sanitaire
- L'objectif n'est plus le patient mais la réduction des coûts
- Prévalence de la logique commerciale :  
Se justifie par deux éléments de poids :
  - les stratégies des industriels relayés par les incitations économiques et le recours à la publicité comparative





# Incitation au développement des génériques

- Pour que la fabrication d'un générique soit intéressante, il faut que l'investissement soit rentable à court terme (question d'opportunité)
- « Le prix du princeps doit être suffisamment élevé pour que le génériqueur puisse avoir une marge bénéficiaire suffisante malgré la baisse du prix »
- Il faut que le princeps soit un médicament suffisamment prescrit pour espérer augmenter le nombre des ventes
- Pas de générique dans le cadre des maladies rares ou des médicaments orphelins car pas de débouchés commerciaux



Incitation à la vente des génériques : le tarif forfaitaire de « responsabilité » (TFR)

- Le TFR a été conçu pour responsabiliser le patient, pour provoquer chez lui une prise de conscience
- Cela consiste à aligner le prix de remboursement sur le prix du générique et, par conséquent, de mettre à la charge du patient le surcoût du médicament de marque (mis en place par le Ministère de Douste Blazy en octobre 2003)



Les enjeux du régime juridique sur mesure



La remise en question du principe de précaution comme fondement de la sécurité sanitaire





# Modifications du rapport entretenu avec le principe de précaution depuis l'arrivée des génériques



principe de précaution : à l'origine d'inspiration allemande  
principe consacré par le droit communautaire (art 174, paragraphe 2 du traité CE)

- En décembre 2000, lors du conseil européen de Nice, il était étendu à la santé
  - **« Nouvelles techniques de gestion des risques dont la logique vise à prémunir la collectivité contre un risque de dommages »**
  - Il s'agit d'un principe anticipatif
  - **En matière de médicaments génériques, le principe de précaution a perdu de son intensité**
  - Il reste en recul par rapport aux intérêts économiques
- 

# Médicaments génériques ou la précaution « revisitée » (C.B)

- L'appréhension de la notion du risque conditionne les dimensions du principe de précaution
- En matière de générique, cette appréhension est réduite à sa plus simple expression
- Le générique est la copie d'un princeps, a priori, sans risques, d'où l'allègement de la procédure d'A.M.M
- Mais les excipients peuvent varier entre le princeps et son générique et même entre plusieurs génériques de la même molécule
- Risques pour un terrain allergique par exemple





# le marché des génériques dans l'Union Européenne représentait 7 billion €

- sur un total de 70 billion € du marché pharmaceutique
- En 2004
  - pays avec un marché dépassant les 40 % (Danemark, Allemagne, Hollande, Pologne, Royaume-Uni)
  - ceux dont le marché était inférieur à 20 % (Autriche, Belgique, France, Italie, Portugal et Espagne)
  - Il est de 40 % pour les USA



## **Incertitudes sur la qualité des médicaments génériques**

est-ce que le générique a une équivalence thérapeutique à la substance originale ?

# Incertitudes sur la qualité des médicaments génériques

- **Étude ponctuelle** sponsorisée par ROCHE : 34 génériques contenant de la ceftriaxone en comparaison avec la Rocéphine® critères de qualité : standards des pharmacopées européenne et américaine et les standards pharmaceutiques de ROCHE .
- Dix sept paramètres comprenant l'aspect physique, le contenu, la pureté, la stérilité, la présence de toxines, de particules diverses etc... ont été analysés pour ces 34 génériques.



est-ce que le générique a une équivalence thérapeutique à la substance originale ?

- **10/34 génériques ne respectaient pas les paramètres de qualité des pharmacopées européenne et américaine et 4 génériques n'étaient pas stériles !**
- En ce qui concerne les standards de qualité de la firme ROCHE, **aucun générique ne respectait l'entièreté des paramètres.**
  - violations les plus fréquentes
    - clarté de la solution
    - présence de traces de produits de dégradation.

■ ...

# médicaments anti-épileptiques

certains génériques fabriqués aux USA ont une **biodisponibilité inférieure de 30 % au médicament original** après prise d'un repas gras

- Des rapports spontanés d'effets secondaires liés à la prise de lamotrigine comptabilisés aux USA.

rapports au nombre de 30 pendant les 16 mois précédant l'apparition des génériques et de 56 durant les 16 mois qui ont suivi l'apparition des génériques.

- Dans 29 cas, la **lamotrigine générique** était incriminée et, dans 14 cas, une ***perte du contrôle de l'épilepsie était notée*** .



médicaments anti-épileptiques  
enquête réalisée auprès de 6920  
neurologues américains

**le passage de la substance  
originale au générique a  
entraîné la survenue de crises  
d'épilepsie dans 67.8 % et une  
augmentation des effets  
secondaires dans 56 %**



# les procédures mises en place pour vérifier la qualité du produit fini ne semblent pas toujours efficaces

- au niveau pharmaceutique
- des doutes peuvent exister en ce qui concerne la source du principe actif
- présence d'impuretés et de solvants
- vitesse de dissolution des capsules.
- problème des excipients reconnu de façon notoire



*distinguer les problèmes de «prescribability » et de « switchability ».*

- 
- ***Si on débute un traitement chez un patient qui n'a jamais reçu de médicament, il devrait y avoir peu de problèmes*** puisque la posologie peut être adaptée en fonction de l'effet thérapeutique désiré.
  - Le problème se pose davantage lorsqu'on passe d'une forme à une autre
  - le problème est surtout important lorsqu'il s'agit de médicaments à marge thérapeutique étroite.
  - ***Dans ce dernier cas, il est conseillé de ne pas passer d'une spécialité à une autre (Folia Pharmacotherapeutica, Fév. 2006).***
- 
- 

# Législation européenne et française sur les génériques

- La Directive 2004/27, du 30 avril 2004 (transposée dans le droit français par l'article 30 de la loi Douste Blazy ) définit le médicament générique :

*“ Un médicament générique est un médicament qui a la même composition qualitative et quantitative en **substances actives** que le médicament de référence et dont la bio-équivalence avec le médicament de référence a été démontrée par des études appropriées de bio-disponibilité. ”*



# Législation européenne et française sur les génériques

- La Directive 2004/27, du 30 avril 2004 la recommandation européenne
- “ *accepte une bio-équivalence (du générique) située entre 80% et 125% de celle du médicament de référence* ”.





# Code de la Santé publique Art. R 5143-9 (décret du 13 mars 1997)

- On entend par
- **-bio-disponibilité** : la vitesse et l'intensité de l'absorption dans l'organisme, à partir d'une forme pharmaceutique, du principe actif ou de sa fraction thérapeutique, destiné à devenir disponible au niveau des sites d'action

📖 bio-équivalence : l'équivalence des bio-disponibilités



**Le directeur général de l'AFSSAPS peut exonérer des études de bio-disponibilité**



chez l'homme visant à démontrer sa bio-équivalence avec une spécialité de référence, son dossier est une simple duplication du dossier d'AMM de la spécialité de référence



soit **sa bio-disponibilité**, compte tenu de sa forme pharmaceutique et de son mode d'administration **n'est pas susceptible de différer de celle de la spécialité de référence**





**Le directeur général de l'AFSSAPS peut exonérer des études de bio-disponibilité**

soit son principe actif, au regard notamment de sa toxicité ou d'exigences spécifiques de concentrations plasmatiques, n'est pas susceptible d'entraîner des différences significatives en termes d'efficacité thérapeutique ou d'effets indésirables

# Le directeur général de l'AFSSAPS peut exonérer des études de bio-disponibilité

- dans ces cas, la composition qualitative et quantitative des composants
- les contrôles des matières premières, le mode de préparation de la forme pharmaceutique
- les contrôles du produit fini et, en particulier pour les formes orales solides
- les essais comparatifs de dissolution in vitro, figurant dans la documentation pharmaceutique du dossier d'AMM
- doivent mettre en évidence que le principe actif de la spécialité considérée sera délivré dans l'organisme, à partir de la forme pharmaceutique concernée, de la même manière qu'il l'est à partir de la forme pharmaceutique de la spécialité de référence.



# « EQUIVALENCE PHARMACEUTIQUE DES MÉDICAMENTS ESSENTIELS GÉNÉRIQUES

C. ABELLI, O. ANDRIOLLO, L. MACHURON, J.Y. VIDEAU, B. VENNAT, M.P. POUGET

- **La prise en compte de la biodisponibilité des médicaments remet en cause les théories simplistes sur leur interchangeabilité.**
- *Des études de bioéquivalence doivent être conduites pour s'assurer de l'équivalence thérapeutique des médicaments*
- 





# « EQUIVALENCE PHARMACEUTIQUE DES MÉDICAMENTS ESSENTIELS GÉNÉRIQUES

C. ABELLI, O. ANDRIOLLO, L. MACHURON, J.Y. VIDEAU, B. VENNAT, M.P. POUGET

- 
- *mais ces études sont très coûteuses et non systématiques. Les réglementations nationales fixent les conditions de dispense de ces études de bioéquivalence,*
  - **mais il n'existe pas de consensus entre les Etats européens.**
  - *La déréglementation qui en découle apporte davantage de confusions à l'approvisionnement en médicaments des pays en développement*
- 
- 



L'OMS préfère quant à elle la notion de  
“ médicaments **MULTISOURCES**

- médicaments équivalents du point de vue pharmaceutique, mais pas nécessairement du point de vue thérapeutique
- **Les médicaments multisources qui sont thérapeutiquement équivalents sont interchangeables**

# d 'après « **EQUIVALENCE PHARMACEUTIQUE DES MÉDICAMENTS ESSENTIELS GÉNÉRIQUES**

**C. ABELLI, O. ANDRIOLLO, L. MACHURON, J.Y. VIDEAU, B. VENNAT, M.P. POUGET** » Centrale humanitaire médico-pharmaceutique (CHMP),



■ **les exigences pour la dispensation d'études de bioéquivalence pour un produit pharmaceutique différent d'un pays à l'autre.**



■ Même pour les concepts les plus généralistes qui prennent en compte la forme pharmaceutique, ou le médicament en termes de risque pour le patient, quelques différences subsistent :



■ **l'OMS et la législation européenne exonèrent d'études de bioéquivalence toutes les formes à usage parentéral.**

# d 'après « **EQUIVALENCE PHARMACEUTIQUE DES MÉDICAMENTS ESSENTIELS GÉNÉRIQUES**

**C. ABELLI, O. ANDRIOLLO, L. MACHURON, J.Y. VIDEAU, B. VENNAT, M.P. POUGET** » Centrale humanitaire médico-pharmaceutique (CHMP), 4, voie militaire des Gravanches, F-63100



- La législation italienne n'exonère, elle, que les formes destinées à être injectées en IV ou IM
- - on peut également noter une différence d'interprétation en ce qui concerne les aérosols.
- **L'OMS et la réglementation italienne exonèrent d'études de bioéquivalence les aérosols, alors que la réglementation européenne ne les dispense que pour les gaz médicaux.**



Cendrine Barthelmé

La réglementation des médicaments  
génériques, un interface entre droit  
communautaire et droit national

**euryopa**

Institut européen de l'Université de Genève

# Dangers des changements d'excipients

les génériques sont strictement bioéquivalents aux princeps cependant, les excipients peuvent être différents

- Selon les patients, le changement de produit, entraînant occasionnellement un changement d'excipients,
- peut engendrer un risque clinique grave:
  - cas du saccharose, du sodium ou du potassium... qui peuvent être
  - gravissimes chez les patients atteints de diabète ou de pathologies
  - rénales,
  - tout ayant la même DCI que le médicament originellement prescrit. (CB)



Directive: arrêt du 3 décembre 1998 26  
:spécialité essentiellement similaire à une  
spécialité originale

- lorsqu'elle satisfait aux critères
  - de l'identité de la composition qualitative
  - quantitative en principe actif
  - de l'identité de la forme pharmaceutique et de la bioéquivalence
- 
- à condition qu' il n'apparaisse pas, au regard des connaissances scientifiques, qu'elle présente des différences significatives par rapport à la spécialité originale en ce qui concerne la sécurité et l'efficacité ”



Le Code de la Santé publique dispose qu'on entend par « excipient à effet notoire » (EEN)

- tout excipient dont la présence peut nécessiter des précautions d'emploi pour certaines catégories de patients
- les excipients sont les seuls éléments qui sont susceptibles de varier entre un princeps et ses génériques.
- 75% des génériques contiennent des EEN
- 20% des génériques contiennent plus
- d'EEN que le princeps.

# Définition d'un générique

- Un générique peut être défini comme la copie d'un médicament original
- dont la production et la commercialisation
- sont rendues possibles par l'expiration de la protection
- conférée par le brevet couvrant le principe actif original. ”
- STP PHARMA PRATIQUES 11 (2) 89-101 2001

