



**HAL**  
open science

## Les médicaments génériques et biosimilaires

Cécile Prouchandy

► **To cite this version:**

Cécile Prouchandy. Les médicaments génériques et biosimilaires. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-02003948

**HAL Id: dumas-02003948**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02003948>**

Submitted on 1 Feb 2019

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**THÈSE**  
**POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

---

Soutenue publiquement le 12 Janvier 2018  
Par Mme Cécile PROUCHANDY

**LES MEDICAMENTS GENERIQUES**  
**ET BIOSIMILAIRES**

---

**JURY**

Président : Mr Romuald MENTAVERRI, maître de conférences

Directrice de Thèse : Mme Isabelle SIX, maître de conférences

Membres : Mme Aline GENESTE, docteur en pharmacie  
Mr Mourtaza AKBARALY, docteur en pharmacie

**Thèse n°**

## REMERCIEMENTS

A ma directrice de thèse Mme Isabelle Six, Docteur en pharmacie, maître de conférences. Merci de m'avoir encadrée avec patience et disponibilité, merci de me faire l'honneur de faire partie de mon jury de thèse.

A Monsieur Romuald MENTAVERRI, maître de conférences. Merci d'avoir accepté de présider mon jury de thèse.

A Mme Aline Geneste, Docteur en pharmacie. Merci de me faire l'honneur de faire partie de mon jury de thèse.

A Mr Mourtaza AKBARALY, Docteur en pharmacie. Merci de me faire l'honneur de faire partie de mon jury de thèse.

A Lucile : Merci pour tes relectures et ton soutien quand je ne savais plus par quel bout m'y prendre.

# SOMMAIRE

<b>REMERCIEMENTS</b> .....	p2
<b>SOMMAIRE</b> .....	p3
<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b> .....	p5
<b>INTRODUCTION</b> .....	p8
<b>I ] LE MEDICAMENT</b> .....	p9
1) GENERALITES : .....	p9
A ] Notions de base : .....	p9
B ] Notions de pharmacocinétique : .....	p11
C ] Les différentes voies d'administrations et leurs formes associées : .....	p14
D ] La galénique: .....	p20
2) NAISSANCE D'UN MEDICAMENT : RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT : .....	p21
A ] La sélection des molécules d'intérêt : .....	p21
B ] La recherche clinique: .....	p22
3) LA PHASE ADMINISTRATIVE: : .....	p27
A ] Le dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché : .....	p26
B ] Les différentes procédures de demande d' AMM : .....	p28
C ]: Décision des autorités .....	p30
<b>II ] LES MEDICAMENTS GENERIQUES</b> .....	p33
1) QU'EST-CE QU'UN MEDICAMENT GENERIQUE ? : .....	p33
A ] Le médicament générique : définition : .....	p33
B ] La bioéquivalence , un principe au cœur du développement des génériques : .....	p35
2) ASPECTS LEGISLATIFS DE LA PRODUCTION A LA DELIVRANCE : .....	p41
A ] Princeps et brevets : .....	p41
B ] L' Autorisation de Mise sur le Marché : .....	p43
C ] Production, commercialisation et contrôles : .....	p44
D ] Prescription et délivrance : .....	p48
3) ASPECTS ECONOMIQUES : .....	p48
A ] Industrie : marché mondial et national : .....	p50
B ] La France : intérêts et politiques de santé : .....	p52
C ] Les intérêts du prescripteur : primes et sanctions économiques .....	p55
D ] Le dispensaire : la pharmacie d'officine : .....	p59
4) LE MEDICAMENT GENERIQUE A L'ETRANGER : .....	p60
A ] Le modèle allemand : .....	p60
B ] Le modèle anglais : .....	p61
C ] Le modèle italien : .....	p62
<b>III] LES BIOSIMILAIRES</b> .....	p64
1) LES MEDICAMENTS BIOLOGIQUES : .....	p64

A] Histoire du médicament biologique : .....	p64
B] Généralités : .....	p66
C] Les techniques de synthèse des médicaments biologiques : .....	p69
D] Les techniques potentielles de demain : la thérapie génique et la thérapie cellulaire .....	p74
2) LES MEDICAMENTS BIOSIMILAIRES : .....	p77
A] Généralités : .....	p78
B] Réglementation : .....	p79
C] Les biosimilaires : intérêts et aspects économiques : .....	p84
<b>IV] DISCUSSION</b> .....	p89
1) LES FREINS A L'UTILISATION DES MEDICAMENTS GENERIQUES ET BIOSIMILAIRES : .....	p89
A ] Les reproches faits aux médicaments génériques : .....	p89
B ] D'autres freins au développement des génériques : .....	p94
C ] Les freins au développement des biosimilaires : .....	p96
2) DISCUSSION : .....	p99
3) PISTES DE DEVELOPPEMENT POUR UNE MEILLEURE ACCEPTATION : .....	p102
<b>CONCLUSION</b> : .....	p105
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> : .....	p106
<b>LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX</b> : .....	p112
<b>ANNEXES</b> : .....	p115

# LISTE DES ABREVIATIONS :

- ADN : Acide DésoxyriboNucléique
- ALD : Affection de Longue Durée
- AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
- ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de Santé
- ARN : Acide RiboNucléique
- ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu
- ATNC : Agents Transmissibles Non Conventionnels
- AUC : Area under the Curve = Aire sous la courbe
- BPCO : BronchoPneumopathie Chronique Obstructive
- BPF : Bonnes pratiques de fabrication
- BPDG : Bonnes pratiques de Distribution en Gros
- CAPI : Contrat d'Amélioration des Pratiques Individuelles
- CCP : Certificat Complémentaire de Protection
- CEPS : Comité Économique des Produits de Santé
- CHMP : Comitee for human medicinal products
- CIC : Centres d'Investigations Clinique
- Cmax : Concentration Maximale
- CMS : Concerned Members States = Etats Membres Concernés
- CRISPR : Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats
- CSP : Code de la Santé Publique
- CT : Commission de Transparence
- CTD : Common Technical Document for the registration of pharmaceuticals for human use = document technique commun pour l'enregistrement des produits pharmaceutiques à usage humain
- DCI : Dénomination Commune Internationale
- DL 10 : dose létale 10
- EDMQ : Direction Européenne de la Qualité du médicament et des soins de santé
- EEN : Excipients à Effets Notoires

- EM : Etat Membre
- EMA : European Medicines Agency
- IC : Intervalle de Confiance
- IGAS : Inspection Générale des Affaires Sociales
- IM : Intra Musculaire
- INPI : Institut National de la Propriété Industrielle
- IPS : Induced Pluripotent Stem cells = cellules souches pluripotentes induites
- IV : Intra Veineuse
- JO : Journal Officiel
- LFSS : Loi de Financement de la Sécurité Sociale
- MCB : Master Cell Bank = banque cellulaire maîtresse
- NAPQI : N-Acétyle-Para-benzoQuinone Imine
- NHS : National Health Service
- OMS : Organisation Mondiale de la Santé
- PA : Principe Actif
- PAES : Etudes de Sécurité Post AMM
- PCT : Primary Care Trust
- PEG : PolyEthylèneGlycol
- PPRS : Pharmaceutical Price Regulation System
- RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
- RMS : l'État Membre de Référence
- ROSP : Rémunération sur Objectifs de Santé Publique
- SC : Sous Cutanée
- SIDA : Syndrome d'ImmunoDéficiency Acquis
- SMR : Service Médical Rendu
- TFR : Tarif Forfaitaire de Responsabilité
- TGA : Therapeutic Goods Administration
- Tmax : temps auquel est atteint la concentration maximale
- U.E. : Union Européenne
- UNCAM : Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie

- USA : United States of America
- US-FDA : US - Food and Drug Administration
- VVA : Vaccin Vivant Atténué
- WCB : Work Cell Bank = banque cellulaire de travail

# INTRODUCTION :

Le pharmacien d'officine est l'acteur principal de la dispensation du médicament. Il est, à ce titre, en première ligne de la dispensation des médicaments génériques, copies d'un médicament original. Or ces médicaments, bien que présents depuis plus de vingt ans sur le marché ne sont toujours pas complètement acceptés de la population.

En effet, les avis à propos de ces médicaments divergent, et ce même parmi les professionnels de santé. Une partie du rejet de ces médicaments étant vraisemblablement dûe à une mauvaise compréhension des normes et exigences qui leurs sont associées, mais aussi parfois à l'impression d'opacité peut sembler régner autour de ces produits.

Les médicaments biosimilaires, d'apparition plus récente, et encore relativement méconnus, s'inscrivent dans la même veine que les médicaments génériques et sont des copies de médicaments biologiques. Ils sont à termes destinés à gagner du terrain sur le marché pharmaceutique et toucher le grand public. Il est donc important pour le pharmacien de maîtriser cette notion de « biosimilaire ».

Nous allons donc rappeler ce qu'est un médicament, ce qui le caractérise et les différentes étapes nécessaires pour arriver à sa conception et sa commercialisation. Ces données permettant de mieux appréhender la notion de médicament générique que nous aborderons par la suite.

Nous expliquerons alors ce que sont les médicaments génériques et quels sont les critères à remplir pour être accepté en tant que tel, mais aussi leur encadrement législatif et leur intérêt économique.

Puis nous aborderons la notion de médicaments biosimilaires en rappelant tout d'abord ce que sont les médicaments biologiques et leurs particularités. Nous expliquerons ensuite ce que sont les médicaments biosimilaires, leur législation et leur intérêts économiques mais aussi en quoi ils diffèrent des médicaments génériques.

Enfin nous aborderons les freins au développement de ces différents médicaments et proposerons des pistes pour promouvoir leur développement.

# I ] LE MEDICAMENT:

## 1) GENERALITES :

### A ] Notions de base :

Les médicaments sont des éléments incontournables du système de soin : en effet ils peuvent être utilisés pour soigner les malades mais aussi en prévention de certaines pathologies. Ils peuvent également être administrés afin de permettre un diagnostic, leur administration ne constituant alors qu'une partie de l'examen, comme par exemple l'administration de produits de contraste iodé en vue d'un examen radiologique.

Le Code de la Santé Publique donne du médicament la définition suivante (article L5111-1) [1] : « *on entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique* ».

Les médicaments sont composés de plusieurs substances, remplissant chacune un rôle précis, et présentes en proportions variables pour l'obtention d'une forme possédant les propriétés souhaitées. On retrouve ainsi :

- Le ou les Principe(s) Actif(s) (PA) : Ils possèdent(nt) l'effet thérapeutique ou diagnostique.
- Les excipients : Ce sont toutes les substances présentes dans le médicament à l'exclusion des principes actifs ; ils sont donc proportionnellement majoritaires dans le produit fini. Ils permettent la mise en forme (galénique) du médicament, mais aussi la modulation de ses propriétés pharmacocinétiques. Considérés comme inertes (sans

activité pharmacologique), ils peuvent cependant être source d'intolérance voire d'allergies.

- Le conditionnement : Il permet la conservation et l'identification du médicament. Le conditionnement primaire se trouve directement au contact du médicament (blisters, flacons ou tubes par exemple), tandis que le conditionnement secondaire ou « conditionnement externe » contient, lui, le conditionnement primaire et la notice. Ces deux types de conditionnements permettent ainsi l'identification du médicament, son transport et sa conservation.

Lorsqu'un laboratoire met au point une nouvelle spécialité, celle-ci est identifiable de deux façons différentes : par son nom fantaisie (choisi par le laboratoire) ou par sa Dénomination Commune Internationale (DCI) qui est le nom attribué par l'Organisation Mondiale de la Santé au(x) principe(s) actif(s) de ce nouveau médicament. La DCI, contrairement à la dénomination fantaisie, reste la même dans tous les pays de commercialisation du médicament. Elle ne correspond pas nécessairement au nom chimique de la molécule, mais permet pour les plus récentes, grâce à l'utilisation de certains suffixes, d'identifier la famille d'appartenance de la molécule. Ainsi, le suffixe « zumab » correspond par exemple aux anticorps monoclonaux humanisés, le suffixe « prazole » correspond aux inhibiteurs de la pompe à proton et le suffixe « sartan » correspond aux antagonistes des récepteurs de l'angiotensine.

On distingue deux types de médicaments en fonction de leur moment de fabrication : les spécialités pharmaceutiques et les préparations. Les spécialités pharmaceutiques sont des médicaments préparés à l'avance en grandes quantités par des laboratoires pharmaceutiques et présentés sous un conditionnement particulier. A contrario les préparations magistrales hospitalières ou officinales sont préparées sur prescription du médecin en l'absence de spécialité thérapeutique équivalente, de façon extemporanée ou en série, pour un patient ou un groupe de patients.

Pour développer un médicament, il est nécessaire de connaître le devenir de son principe actif dans l'organisme et ainsi que les effets qu'il produit.

## **B ] Notions de Pharmacocinétique :**

La pharmacocinétique correspond à l'étude du devenir du médicament dans l'organisme. Elle se divise en 4 phases : l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination.

La première étape est l'absorption. Elle correspond au passage du médicament du milieu extérieur vers l'intérieur de l'organisme, et implique le passage des barrières physiologiques par le principe actif. Elle est caractérisée par une concentration maximale de PA dans le sang et par le temps nécessaire pour atteindre cette concentration. La taille, le degré d'ionisation et la liposolubilité d'un PA influent sur son absorption.

Il est important de ne pas confondre l'absorption (ou résorption) avec la biodisponibilité. La résorption correspond au passage du médicament de son lieu d'application ou d'ingestion à son passage vers la circulation générale. La biodisponibilité d'un produit est quant à elle définie comme la « quantité de principe actif atteignant son site d'action ». Ces sites n'étant pas nécessairement identifiés, ou les prélèvements pouvant s'avérer difficiles, il est admis de définir la biodisponibilité du produit comme la quantité de PA atteignant la circulation générale (artérielle). Cependant les prélèvements artériels restent relativement rares, et cantonnés à quelques indications. En effet, ils présentent pour risque majeur un défaut de perfusion du membre irrigué par l'artère prélevée en cas de d'altération de cette dernière lors de l'acte. En pratique, on étudie généralement la biodisponibilité d'un produit à partir de prélèvements de sang veineux, ou plus rarement, à partir de prélèvements plasmatiques ou urinaires.

La biodisponibilité d'un produit dépend à la fois de son absorption, mais aussi de l'effet de premier passage. L'effet de premier passage correspond à une dégradation du PA par un organe avant que celui-ci ne rejoigne la circulation générale : par exemple, les prostaglandines administrées par voie orale sont complètement absorbées, mais ont une biodisponibilité très faible car elles sont fortement métabolisées au niveau pulmonaire avant même de rejoindre la circulation artérielle. L'effet de premier passage peut ainsi être digestif, hépatique ou pulmonaire.

La deuxième étape est la distribution. Elle correspond à la répartition du médicament dans les différents compartiments de l'organisme (plasma, organes, tissus) et au transport jusqu'à son lieu d'action. Elle est caractérisée par le « volume de distribution » (Vd), volume théorique constitué de la somme des volumes de l'ensemble des compartiments recevant le PA. Elle dépend des caractéristiques physico-chimiques du PA : de sa fixation aux protéines plasmatiques (ionisation), de sa capacité à franchir les barrières cellulaires (liposolubilité), de son affinité pour certains tissus. Mais elle dépend aussi de facteurs externes au PA comme l'irrigation sanguine des organes et tissus, ou encore la concentration sanguine en protéines plasmatiques, ces derniers étant susceptibles de variations inter et intra individuelles.

On notera que seule la fraction libre d'un médicament peut exercer son effet thérapeutique.

Une fois le médicament diffusé dans l'organisme il devra en sortir, que ce soit sous forme inchangée ou suite à des biotransformations effectuées au sein de certains organes.

La troisième étape correspond au métabolisme. Le métabolisme correspond aux biotransformations subies par le médicament dans le corps humain. Sa fonction première est d'induire des modifications du PA dans le but de faciliter son élimination. Il existe deux grands types de réactions. Les réactions de type I correspondent à l'addition d'un groupement fonctionnel à la molécule (réactions de fonctionnalisation), par oxydation, réduction ou hydrolyse du PA. Les réactions de types II correspondent, elles, à la formation de liaisons covalentes entre le PA et une molécule endogène. Elles sont également appelées « réactions de conjugaison ». Ces réactions dépendent de l'appareillage enzymatique de chacun et peuvent varier en fonction du bagage génétique : on a pu constater par exemple que 10% des patients ne métabolisent pas la codéine. Elles dépendent aussi de l'état pathologique du patient, d'interactions avec les autres xénobiotiques présents dans le corps et de l'acheminement du produit à son (ses) lieux de métabolisation.

Cependant, les métabolites produits lors de la métabolisation ne sont pas systématiquement inactifs. Dans le cas des prodrogues le métabolisme permet l'acquisition de l'activité thérapeutique, comme pour le valaciclovir, qui doit être métabolisé dans le foie pour acquérir ses propriétés antivirales. Pour d'autres produits les métabolites peuvent posséder une activité pharmacologique à l'instar de leur molécule mère, voire même parfois posséder une

certaine toxicité (comme par exemple : N-acétyl-para-benzoquinone imine (NAPQI), métabolite toxique du paracétamol).

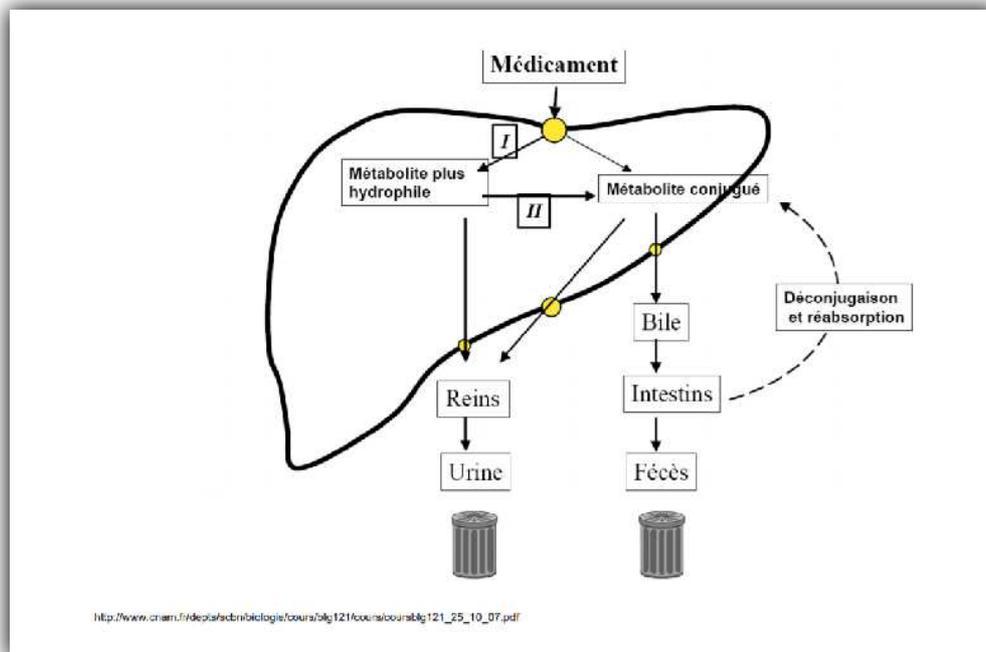
Le foie étant l'organe possédant l'activité métabolique la plus importante chez l'être humain.

L'étape finale de ce cycle correspond à la phase d'élimination du médicament. Cette phase s'effectue grâce aux organes émonctoires : foie, rein, peau, poumon, intestin. L'élimination peut être directe : excrétion par les reins ou la bile du principe actif non transformé, ou indirecte (élimination d'un produit métabolisé précédemment).

Les principales voies d'élimination du médicament sont la voie rénale et la voie hépatique. L'étude de la clairance est ce qui permet d'évaluer l'élimination d'un produit, elle correspond au volume de sang épuré d'une substance par un organe par unité de temps ; la clairance totale de l'organisme correspond à la clairance rénale additionnée de la clairance extra-rénale.

### Figure 1 : Métabolisme et élimination du médicament

([http://www.cnam.fr/depts/biologie/cours/blg121/cours/coursblg20121\\_25\\_10\\_07.pdf](http://www.cnam.fr/depts/biologie/cours/blg121/cours/coursblg20121_25_10_07.pdf))



Les études de pharmacocinétique permettent donc d'observer l'évolution des concentrations du médicament en fonction du temps et des doses administrées. En vue de la conception d'un

médicament, elles sont également accompagnées d'études de pharmacodynamie qui permettent l'analyse des relations entre les doses administrées et leurs effets.

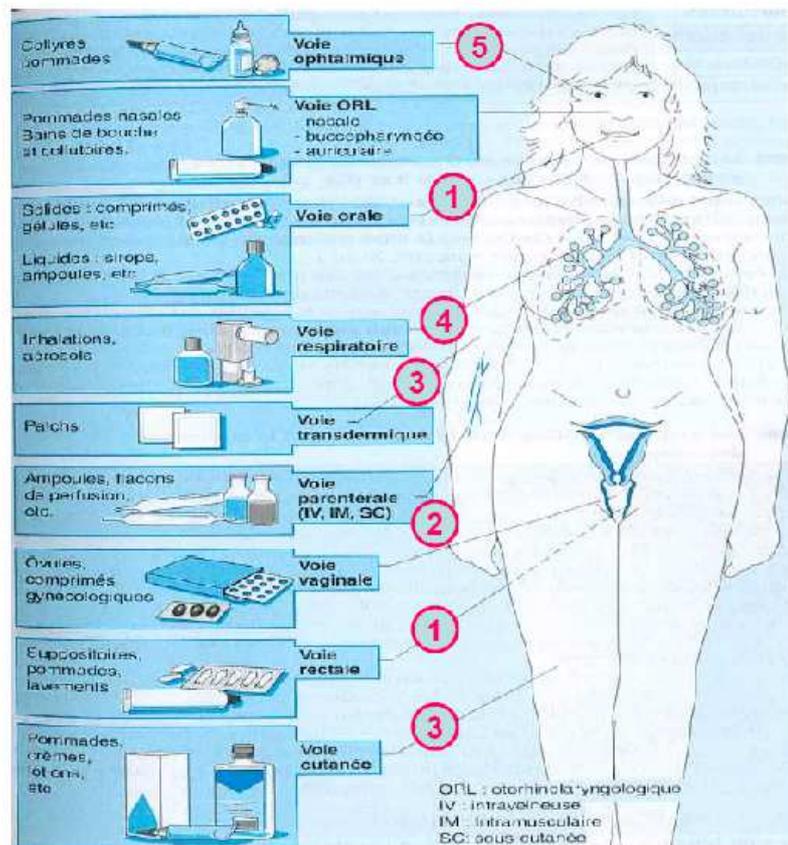
L'étude de ces paramètres permet alors de déterminer les différentes voies et modes d'administrations à retenir.

### C ] Les différentes voies d'administrations et leurs formes associées:

Lors de l'administration d'un médicament, l'effet recherché peut être local ou systémique ; en fonction de ce critère on aura recours à différentes voies d'administration (voire même différentes galéniques). Il existe 3 grandes voies d'administration : la voie entérale, la voie cutanéomuqueuse et la voie parentérale.

**Figure 2 : Quelles formes galéniques pour quelles voies d'administration ?**

(S. Demirdjian et al. Le médicament, ed. NATHAN)



**a) La voie entérale :**

La voie entérale fait appel à l'ensemble du tube digestif ; elle peut être buccale, perlinguale, digestive ou rectale.

La voie buccale est une voie à action locale regroupant les formes suivantes : pastilles, collutoires, pâtes, sprays ou encore solutions.

La voie perlinguale correspond au passage systémique du PA au travers de la muqueuse buccale située sous la langue. Elle permet une action plus rapide de la molécule, mais aussi d'éviter l'effet de premier passage hépatique. Les médicaments administrés par cette voie regroupent entre autres :

- des comprimés sublinguaux comme l'Abstral<sup>®</sup> et des bâtonnets transmuqueux comme l'Actiq<sup>®</sup>, dérivés morphiniques utilisés dans le traitement de la douleur paroxystique,
- des liquides en spray buccal comme le Natispray<sup>®</sup>, vasodilatateur utilisé dans le traitement de la crise d'angor,
- des gommes ou pastilles, particulièrement utilisées pour les substituts nicotiques dans le sevrage tabagique.

La voie digestive a généralement pour but le passage systémique des principes actifs, et reste la voie d'administration la plus fréquemment utilisée. Elle peut cependant être utilisée pour administrer des traitements locaux, comme par exemple lors de l'administration d'aminosides par voie orale alors que ceux-ci ne présentent aucune absorption digestive afin de traiter certaines affections bactériennes du tube digestif. S'il y a résorption, le PA peut être absorbé tout le long du tube digestif, de l'estomac au gros intestin. Cette absorption peut être modifiée par de nombreux facteurs dont l'acidité gastrique, le bol alimentaire, la motilité intestinale, une atrophie villositaire, mais aussi l'irrigation des différents organes composant le tractus intestinal et bien évidemment par la forme galénique du médicament.

La voie rectale peut être utilisée dans le but d'obtenir un passage systémique du PA par administration de suppositoires, ainsi que le permet le Doliprane<sup>®</sup> antipyrétique et antalgique de pallier I. Pour une simple action locale, il est possible d'utiliser des suppositoires, lavements, ou certaines crèmes permettant ainsi, par exemple, le traitement de la crise hémorroïdaire. Cette voie permet d'éviter l'effet de premier passage hépatique et de contourner les voies digestives hautes. Elle est utile en cas de vomissement, de PA ne

supportant pas le pH acide de l'estomac, ou encore en cas d'inconscience du patient. Cependant on notera que le passage systémique par les veines hémorroïdaires peut présenter d'assez fortes variabilités inter individuelles.

#### **b) La voie cutanéomuqueuse :**

La voie cutanéomuqueuse correspond au chemin d'entrée du PA de manière non invasive à travers la peau ou les muqueuses à l'exclusion de la muqueuse digestive.

La voie cutanée a pour but d'obtenir une action locale grâce à l'application de crèmes, pommades, gels, pates, mousses, cataplasmes ou solutions, . On obtient ainsi une action directe sur les couches superficielles (derme et épiderme) ou plus profondes (hypoderme) de la peau. L'application de pommade contenant des corticoïdes permet ainsi de calmer un eczéma. Cependant il convient d'être vigilant car un passage systémique des principes actifs peut survenir, particulièrement en cas d'utilisation de fortes quantités de produit, d'application sur des grandes surfaces ou sur peau lésée. Ils peuvent alors provoquer les mêmes effets indésirables que lorsqu'ils sont administrés par voie générale.

La voie transdermique correspond au passage de la barrière cutanée par le médicament afin d'atteindre la circulation générale. Son but est d'obtenir un effet systémique grâce à l'application de :

- dispositifs transdermiques tels l'Evra® patch, qui diffuse de la norelgestromine à des fins contraceptives , ou encore le Durogesic® patch diffusant du fentanyl, utilisé dans le traitement continu de la douleur,
- gels comme l'Oestrodose®, traitement hormonal de substitution à base d'estradiol utilisé dans les troubles de la ménopause

Cette voie permet une diffusion continue du médicament tout en évitant l'effet de premier passage hépatique. Elle présente plusieurs intérêts car elle évite de trop nombreuses prises journalières et permet aussi une stabilité des concentrations sanguine en PA.

La voie auriculaire s'utilise dans un but de traitement des affections locales, les médicaments administrés le sont majoritairement sous forme de solutions, mais poudre et crème peuvent aussi être utilisées.

La voie nasale peut être utilisée afin d'obtenir une action systémique par pulvérisation de solution dans les cavités nasales, avec par exemple le Pecfent<sup>®</sup>, utilisé dans la prise en charge de l'accès de douleur paroxystique. Cependant elle est plus généralement utilisée en voie locale grâce à l'instillation de solutions, l'application de pommades et crèmes ou encore par des inhalations. La voie nasale systémique permet un effet rapide et le contournement de l'effet de premier passage hépatique, mais l'absorption peut varier avec la présence de mucosités dans les fosses nasales et de l'état inflammatoire de la muqueuse. De plus, pour pouvoir utiliser cette voie, le médicament ne doit pas encombrer les fosses nasales sur une longue période afin de ne pas gêner la respiration.

La voie pulmonaire permet une action sur le système broncho pulmonaire grâce à l'administration d'aérosols. Ces aérosols peuvent se présenter sous forme de flacons pressurisés (sprays) ou auto déclenchés, d'inhalateurs de poudre sèche, ou bien d'aérosols « purs » administrés via des nébuliseurs.

Le PA pénètre plus ou moins profondément les voies respiratoires, en fonction de sa taille, et peut se déposer tout le long sur différentes sections : bouche, pharynx, larynx, bronches, bronchioles et alvéoles pulmonaires.

Les médicaments administrés par ces voies sont parfois administrés au long cours, pour le traitement de pathologies chroniques telles que l'asthme ou la broncho pneumopathie chronique obstructive. On recommandera donc aux patients de se rincer la bouche lors de leur utilisation. Cette mesure permettant de limiter la stagnation du produit au niveau local sur des zones non désirées, et par conséquent l'apparition d'effets indésirables au long terme, tels que l'apparition de mycose buccale chez le patient avec un traitement chronique par corticoïde inhalé.

Comme pour toutes les voies d'administrations locales un passage systémique du PA est possible, particulièrement en cas d'utilisation de fortes doses ou de traitement prolongé.

La voie vaginale, par laquelle gels et crèmes peuvent être appliqués, ou encore par laquelle des ovules/capsules/comprimés peuvent être insérés en intra vaginal, permet généralement d'obtenir une action locale.

La voie ophtalmique permet d'obtenir une action locale au niveau de l'œil par administration de collyres, gels ou pommades ophtalmiques. On retrouve également dans cette voie d'administration les implants intra-vitréens comme l'OZURDEX® utilisé dans le traitement de l'œdème maculaire. Cependant, lors de l'utilisation de toute voie d'action locale, un passage systémique des principes actifs demeure possible. On prendra donc soin d'éviter d'administrer à un patient tout produit dont la famille thérapeutique est connue pour être contre indiquée avec son contexte physiopathologique.

### **c) La voie parentérale :**

La voie parentérale nécessite une effraction de la barrière cutanée, généralement à l'aide d'une aiguille, afin d'amener directement le produit à l'intérieur de l'organisme, dans la circulation générale, un tissu ou un organe.

Les intérêts de cette voie sont : l'absorption maximale amenant généralement une excellente biodisponibilité du produit (on évite l'effet de premier passage hépatique mais aussi une dégradation par les enzymes digestives), la connaissance de la quantité de produit présente dans le corps, une rapidité d'action puisque la phase d'absorption est inutile ou très courte (produit administré directement dans l'organisme), l'administration de produits non absorbables ou dégradés trop rapidement par d'autres voies, la non nécessité de la participation du patient à la prise du médicament (patient inconscient) ou la prise en charge de patients avec des troubles de la déglutition.

Cependant cette voie, malgré ses avantages, n'est pas la plus utilisée. En effet, l'effraction cutanée nécessaire à son utilisation induit un risque de contamination par un pathogène extérieur, mais aussi par la flore commensale cutanée. L'utilisation d'un matériel stérile et la désinfection systématique de la zone d'injection sont donc nécessaires. Les solutions administrées par cette voie se doivent d'être apyrogènes, stériles et isotoniques au plasma afin d'éviter une réaction immunitaire, une plasmolyse (si solution hypertonique) ou une

hémolyse (en cas de solution hypotonique). En outre, l'utilisation de cette voie nécessite un personnel qualifié.

La voie parentérale se divise en trois voies principales : intraveineuse (IV), Intra Musculaire (IM) et Sous-Cutanée (SC).

La voie Intra Veineuse (IV) permet une action rapide du médicament et l'administration de volumes importants (de 5 à 20 ml) par injection directe et jusqu'à plusieurs centilitres par jour en administration continue grâce à une perfusion. Il est important de maîtriser la vitesse d'administration lors de l'utilisation de cette voie car une vitesse trop faible peut entraîner une baisse d'efficacité du produit (concentration sanguine insuffisante), alors qu'une administration trop rapide peut entraîner un surdosage ou un choc. L'administration de solutions huileuses par cette voie est contre-indiquée.

La voie Intra Musculaire (IM) permet l'administration de volumes de solutions (huileuses ou aqueuses) compris entre 5 et 20 ml directement dans le muscle. L'existence de formes « retard » permet la diffusion du PA jusqu'à plusieurs semaines (comme le Risperidalconsta® spécialité à base de rispéridone, neuroleptique, qui ne nécessite qu'une injection toutes les 2 semaines) et ainsi de prendre en charge des patients pour lesquels l'observance n'est pas optimale lorsque de nombreuses prises ou administrations de médicaments sont nécessaires. Cependant, le risque de fibrose musculaire ou d'atteinte nerveuse au point d'injection est à prendre en compte.

La voie Sous Cutanée (SC) ou hypodermique ne permet l'administration que de faibles volumes (de 1 à 2 ml) de solutions, et présente une rapidité d'action intermédiaire car présente une faible durée de résorption. Elle dépend de l'état des tissus, de leur irrigation sanguine et peut permettre l'administration de formes à libération prolongée.

Il existe d'autres voies parentérales utilisées moins fréquemment comme par exemple la voie intradermique, la voie intra-articulaire, la voie intracardiaque, la voie intrarachidienne...

Lors de l'administration d'un traitement par une voie d'action locale, il est important de prendre en compte la possibilité d'un passage systémique des produits administrés, particulièrement lorsqu'un risque d'interactions médicamenteuses existe, ou qu'une aggravation de l'état de santé du patient peut être causée. On évitera par exemple l'administration d'un collyre à base de bêta bloquant non cardiosélectif chez l'asthmatique à cause du risque de bronchoconstriction, ou et chez le diabétique insulinodépendant en raison du risque de disparition des signes d'hypoglycémies. Le pharmacien doit avoir connaissance de ces interactions et ajustera en conséquence sa délivrance et le conseil qui y est associé.

L'utilisation des différentes voies citées précédemment est permise grâce à une grande variété de formes galéniques.

#### **D] La galénique:**

La galénique est l'art de la formulation du médicament. Le galéniste choisit en fonction des propriétés et caractéristiques physico-chimiques et biologiques du PA la méthode de synthèse du médicament et les excipients à utiliser. Le but étant d'assurer une présentation la plus pratique et agréable possible pour le patient, mais aussi une efficacité, une sécurité et une conservation optimales tout en maîtrisant les coûts de production. La galénique permet également de moduler les paramètres pharmacocinétiques du médicament afin d'en potentialiser les effets thérapeutiques.

La galénique permet ainsi par exemple de contourner les problèmes suivants de différentes manières.

En cas de défaut d'absorption du médicament par voie orale, il est possible de moduler la libération du PA grâce à l'utilisation de formes à libération prolongée afin d'augmenter la durée de libération du médicament et donc son absorption, ou grâce à l'utilisation de formes à libération modifiée afin de choisir un lieu de libération propice à l'absorption le long du tube digestif (par exemple les comprimés gastro-résistants). Si les paramètres d'absorption ne peuvent être modifiés il peut être envisagé l'utilisation d'une autre voie d'administration.

En cas de métabolisme trop important ou trop rapide pour permettre l'action du médicament, la solution peut se trouver dans l'utilisation d'une prodrogue, le médicament ne devenant actif qu'après métabolisation dans l'organisme. Il est également possible d'utiliser des leurres contre les enzymes de dégradation du PA agissant comme des inhibiteurs compétitifs (par exemple le ritonavir est utilisé comme substrat suicide pour booster l'activité des autres inhibiteurs des protéases), ou encore d'inhibiteurs enzymatiques (comme l'acide clavulanique, agent inhibiteur des bêta-lactamases bactériennes, associé à l'amoxicilline dans la spécialité Augmentin®).

Il peut parfois s'avérer nécessaire d'utiliser une autre voie permettant l'administration directe sur le site d'action ou dans la circulation générale.

La galénique donc de moduler les propriétés pharmacocinétiques des médicaments. Mais elle permet aussi une modification du goût, de la texture, de l'odeur, ou encore de la forme pharmaceutique afin de convenir au mieux aux patients.

## **2) NAISSANCE D'UN MEDICAMENT : RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT:**

La conception du médicament a évolué parallèlement au développement des nouvelles technologies et à l'évolution des connaissances scientifiques. Ainsi et ce pendant des siècles, les médicaments étaient composés de remèdes « naturels » à base de plantes, d'organes d'animaux, voire de minéraux. Puis grâce à la chimie, de nouvelles molécules ont pu être synthétisées, permettant de copier et même d'améliorer des principes actifs d'origine végétale, ou de créer des molécules analogues à des substances d'origines humaines (telles que les hormones ou les neuromédiateurs). L'évolution des connaissances en biologie, et en particulier la découverte de la structure de l'ADN, a ouvert la voie au génie génétique aboutissant de ce fait au développement des médicaments biologiques.

La conception des médicaments a donc évolué pour aboutir à une complexification des méthodes de développement et de production.

## **A ] La sélection des molécules d'intérêt :**

**Les études précliniques** correspondent à une phase de tests révélant l'intérêt d'une molécule avant de passer aux essais sur l'homme.

Elles sont tout d'abord menées in vitro sur des cellules et des cultures de tissus, puis si les tests sont concluants, sur des animaux. Elles permettent d'apprécier le métabolisme et l'innocuité des molécules précédemment isolées tout en obtenant une première approche des caractéristiques pharmacologiques, pharmacocinétiques et toxicologiques des molécules sélectionnées.

On réalise alors des études toxicologiques qui comprennent : une étude de la toxicité aiguë, des toxicités subaiguë et chronique, de la tératogénicité, de la toxicité périnatale et du pouvoir mutagène, mais aussi une analyse de sa toxicité environnementale. L'étude des fonctions reproductrices et du pouvoir cancérogène n'étant nécessaire que si les résultats des autres études induisent des soupçons à ce sujet.

La phase de recherche pré-clinique permet ainsi d'éliminer un grand nombre de molécules candidates à cause de leur toxicité, d'un manque d'effet pharmacologique, ou encore de la difficulté à mettre en place une forme galénique permettant à la molécule d'être efficace. Elle permet également d'évaluer la dose maximale tolérée, la dose minimale efficace et la dose sans effet toxique observable. Grâce à ces données une estimation des doses à administrer chez l'homme lors des études de la phase de recherche clinique peut être effectuée. Cette phase va permettre l'étude du comportement du médicament lors de son administration chez l'homme, et ainsi de déterminer son intérêt, sa sécurité et son mode d'utilisation.

## **B ] La recherche clinique :**

Peu de molécules atteignent ce stade (environ 1 sur 15). Les essais menés évaluent la sécurité et l'efficacité chez l'être humain et se divisent en 3 phases :

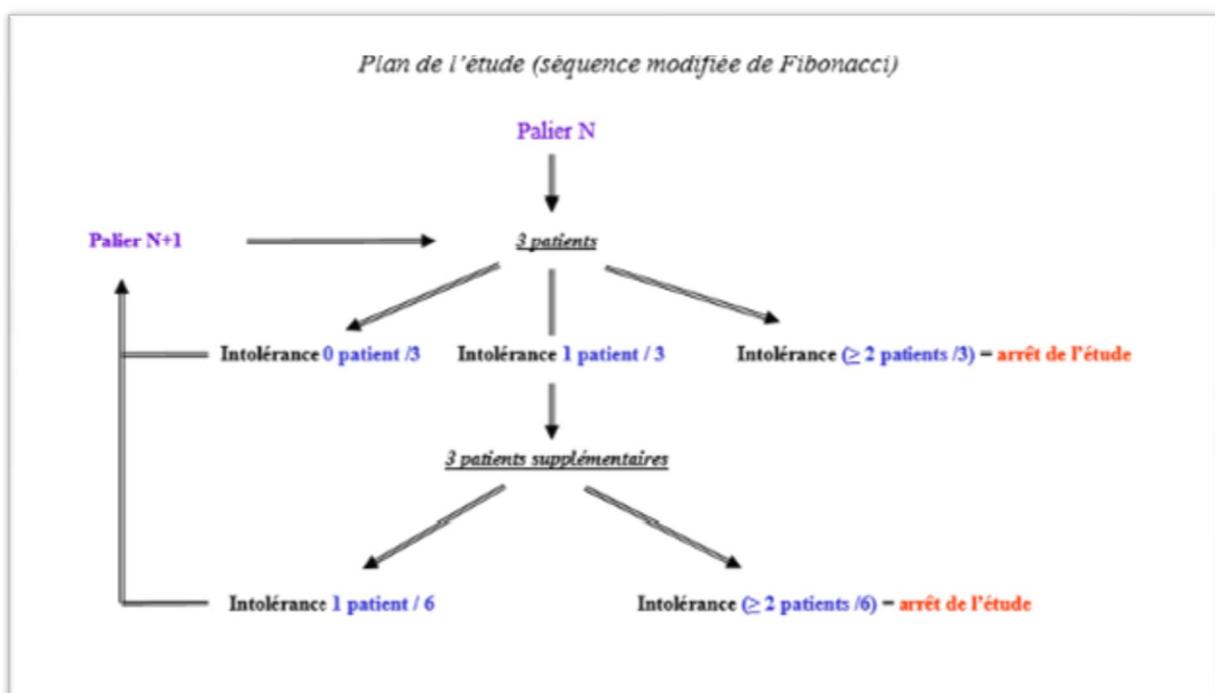
**La phase I** correspond à l'étude de la tolérance : L'administration du produit et le recueil des données ont lieu dans des Centres d'Investigations Clinique où les volontaires doivent être gardés en observation pendant au moins 24h. L'étude est menée chez des

volontaires sains, généralement rémunérés pour leur participation, à qui l'on administre des doses progressivement croissantes de produit en dose unique jusqu'à mesurer les premiers signes d'intolérance, la dose initiale utilisée correspondant généralement à 1/10e de la dose létale 10 (DL10) des souris.

Les études de phase I permettent ainsi de comparer la toxicité du produit chez l'homme en regard de sa toxicité chez l'animal et d'évaluer la nature et l'intensité des effets secondaires en fonction de la dose. On déterminera ainsi la dose maximale tolérée, la dose sans effet observable et celle sans effet toxique observable chez l'homme, ces données permettant une estimation de la dose de produit à utiliser en phase II. Les études de phase I fournissent également les premières données de pharmacocinétique chez l'homme soit des données sur la résorption, la diffusion, la biodisponibilité, le métabolisme, et l'élimination du produit.

**Figure n° 3 : Exemple d'escalade de doses par palier dans les études cliniques de phase I**

( « Les différentes phases en recherche clinique ». Véronique Janis, Laurence Guery . Unité de recherche clinique du CH Lariboisière - St Louis)



**La phase II** correspond à l'étude de l'efficacité chez les malades ; elle est généralement de courte durée et se divise en 2 phases :

**La phase IIa** est une phase d'essais non comparatifs ; elle a pour objectif de vérifier les propriétés pharmacodynamiques observées chez l'animal sur une population limitée (de 100 à 200 personnes).

**La phase IIb** est une phase d'essais comparatifs dont le but est de déterminer la dose optimale de médicament à administrer (afin d'obtenir la meilleure efficacité possible pour le moins d'effets secondaires). En effet la dose à administrer calculée lors de la phase I est issue d'une estimation basée sur la mesure des doses minimale efficace, maximale tolérée et sans effet toxique observable : elle reste donc, de ce fait, relativement imprécise. Lors de ces essais, on administre à un petit nombre de patients de façon répétée, mais limitée dans le temps, la molécule étudiée à des doses fixes ou le traitement de référence de la pathologie (ou un placebo). Ceci permet de préciser les connaissances sur la cinétique et le métabolisme du produit, et d'établir les courbes de relation entre concentration et effets obtenus mais aussi entre concentration et effets indésirables. Ces observations permettent alors de comparer l'efficacité du médicament à un taux d'efficacité de référence et de déterminer la posologie optimale (ou plutôt un intervalle entre les doses minimales et maximales), la voie d'administration à utiliser et les effets indésirables à court terme. Il est alors possible de passer à la phase III du développement clinique.

**La phase III** correspond à une étude comparative : Elle permet d'évaluer l'intérêt thérapeutique (efficacité) et la tolérance (sécurité) . Ceci en comparant la molécule d'intérêt avec un des traitements de référence de la maladie concernée ou avec un placebo.

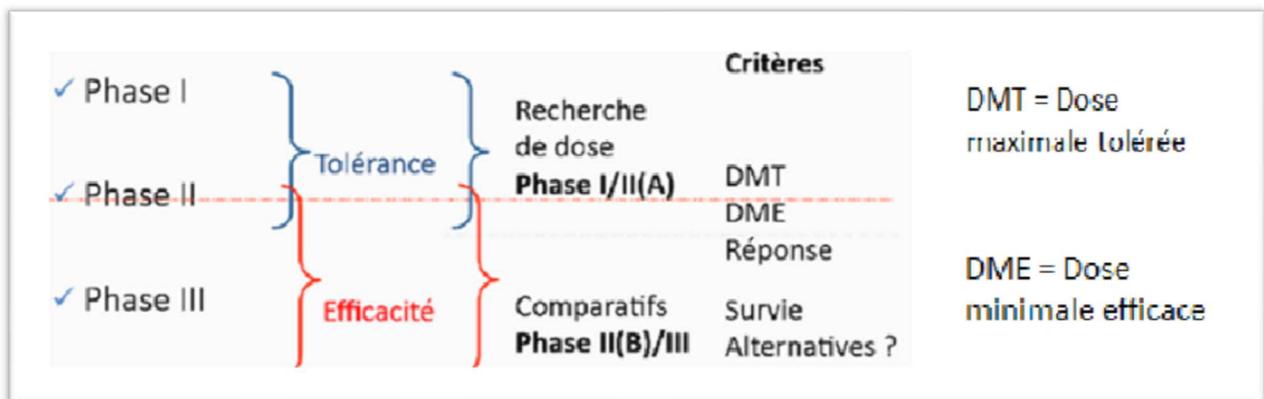
Afin d'éviter les biais de suivi et d'évaluation, ces études sont généralement randomisées et menées en double aveugle ou « double insu », le patient et le professionnel de santé ignorant alors tous deux la nature du produit administré. Contrairement aux études de phase II, ces essais sont menés sur un grand nombre de sujets (plusieurs centaines à plusieurs milliers) représentatifs des sujets à traiter, à qui on administre de façon répétée et prolongée le médicament à tester ou le traitement de référence (voire un placebo). A l'issue de ces tests le médicament doit avoir prouvé sa supériorité, son équivalence ou sa non infériorité (au traitement de référence) afin de pouvoir être commercialisé.

Ces études durent généralement plusieurs années, temps nécessaire au recrutement des candidats et à l'analyse de l'évolution de leur état de santé. Elles sont de ce fait particulièrement coûteuses, au point que cette étape puisse parfois se révéler limitante dans le développement du médicament.

On notera que la phase III peut être divisée en deux phases : la phase IIIa correspondant aux essais sur le médicament alors que celui-ci n'est pas encore commercialisé, et la phase IIIb correspondant aux essais sur le médicament déjà commercialisé en vue d'une demande d'extension de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) (pour ses effets dans une autre indication).

**Figure n°4 : Les phases de recherche clinique : différences et similitudes**

(J.J. Kiladjian. Centre d'investigations cliniques, Hôpital St Louis, Université Paris Diderot. Cours de M2 : Pharmacologie clinique et développement thérapeutique. Marseille 21 novembre 2011)



**La phase IV**, autrement appelée « Etudes de Sécurité Post AMM » (PAES) correspond au suivi du médicament par le laboratoire durant sa phase de commercialisation.

Ces études permettent de repérer les effets secondaires rares qui ne l'avaient pas été lors des phases de recherche précédentes, d'apporter plus de précisions sur l'utilisation du médicament chez certaines catégories de patients mais aussi plus d'informations sur les effets indésirables à long terme. L'exploitant peut décider de lui-même de mener ce genre d'études ou le faire sous l'injonction des autorités de santé, en France, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de Santé (ANSM).

En effet, tout exploitant de médicaments a obligation de mettre en place un service de gestion des risques [4] et d'assurer un service de pharmacovigilance. Il doit, par conséquent, assurer le recueil, l'enregistrement et l'évaluation des effets indésirables concernant ses produits dont il a connaissance, ainsi que la transmission de ces éléments à L'ANSM et leur déclaration à la base de données européenne Eudravigilance. L'ANSM décide alors des mesures nécessaires pour assurer la prévention et la diminution de ces risques. Ces mesures peuvent aller de la conduite de nouvelles études de sécurité (post AMM) à la modification du dossier d'AMM et du résumé des caractéristiques du produit (RCP), voire même à des rappels de produits (ex : rappels de lots) ou encore une suspension d'AMM.

Aujourd'hui dans l'Union Européenne, les exploitants de médicaments ont l'obligation légale de disposer en permanence des services d'une personne responsable de la pharmacovigilance résidant et exerçant dans l'un de ses États Membres, et justifiant de qualifications appropriées en matière de pharmacovigilance.[5] En France ces entreprises doivent également disposer d'un référent en matière de pharmacovigilance, médecin ou pharmacien, résidant et exerçant sur place, travaillant en lien avec le responsable de pharmacovigilance au niveau international.

La phase IV, qui correspond aux études post AMM et au recueil de données de pharmacovigilance, fait en réalité suite à la phase administrative du médicament qui permet l'obtention de l'AMM.

### **3) LA PHASE ADMINISTRATIVE :**

Aucune spécialité pharmaceutique ne peut être mise sur le marché sans avoir obtenu une AMM sous peine de lourdes sanctions pénales. Pour cela, le demandeur doit déposer une demande d'AMM, mais aussi élaborer un dossier d'AMM qu'il présentera aux autorités d'enregistrement concernées pour évaluation. En France c'est l'ANSM qui délivre les autorisations de mise sur le marché.

## A ] Le dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché :

### Le contenu d'un dossier d'AMM :

**Le dossier d'AMM :** C'est un dossier regroupant les renseignements et résultats des études menées par le laboratoire en vue de la création d'une nouvelle spécialité. Il contient les informations requises par les normes et protocoles applicables au médicament, définis à l'annexe de la directive 2001/83/CE du code communautaire européen [6] (transposée en droit français à l'article R. 5121-25 du code de la santé publique).

Afin de faciliter sa lecture et l'évaluation des données par les autorités, le dossier d'AMM se présente sous un format standardisé : le format CTD (Common Technical Document for the registration of pharmaceuticals for human use) qui est obligatoire dans l'Union Européenne, aux États Unis et au Japon. De ce fait, les données seront systématiquement présentées selon le schéma suivant :

- Module 1 : Ce module est spécifique à chaque pays : Il présente les données et informations administratives et comprend entre autres les données suivantes : nom et domiciliation du siège social du demandeur d'AMM et du fabricant, RCP, notice et maquette de l'étiquetage, résumé du système de pharmacovigilance mis en place, évaluation des risques environnementaux et plan de gestion des risques, informations sur les experts rédigeant le module 2.

- Module 2 : Ce module est un résumé des modules 3, 4 et 5 : Rédigé par des experts (un expert pharmaceutique, un clinicien, un toxicologue et un pharmacologue), ce module présente une synthèse des données chimiques, pharmaceutiques, biologiques, cliniques et non cliniques issues des différentes phases de recherche. La qualité du médicament, mais aussi les essais effectués sur l'animal et l'homme, y sont évalués de façon critique afin de mettre en évidence les données pertinentes lors de l'évaluation du dossier par les autorités.

- Module 3 : Ce module correspond à l'aspect qualité : Il comprend des informations sur le PA : son lieu de fabrication, sa voie de synthèse et de purification, une caractérisation et quantification de ses impuretés avec évaluation de leur innocuité, les méthodes de contrôle utilisées, la certification du fabricant de matière active. Il comprend également des informations relatives à la qualité du produit fini : sa description et sa composition, le mode de développement pharmaceutique (justification du choix des constituants, de la formulation et des procédés de fabrication), le lieu de fabrication du médicament et le matériel utilisé, le contrôle des excipients, et les études de stabilité du médicament.

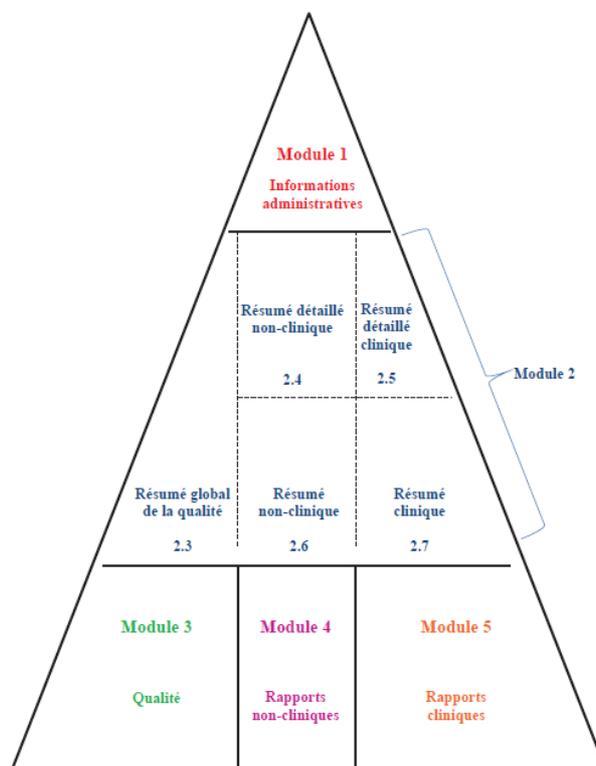
- Module 4 : Ce module correspond à l'aspect sécurité. Il comprend les informations non cliniques, soit : les études sur les données de pharmacocinétiques (absorption, distribution, métabolisme, excréctions...) chez l'animal, mais aussi des études de toxicité du médicament (après administration unique ou répétée, locale ou systémique), des données sur son pouvoir

mutagène, cancérigène, immunogène, tératogène ainsi qu'une analyse des effets indésirables enregistrés au cours des études cliniques, et les précautions d'emploi.

- Module 5 : Ce module correspond à l'efficacité. Il comprend les données relatives à l'efficacité du médicament à partir des résultats des études cliniques sur l'Homme (études biopharmaceutiques, de pharmacodynamie, études cliniques de l'efficacité et de sécurité) mais aussi les données post commercialisation de pharmacovigilance.

**Figure n°5 : Structure du format CTD**

(Organisation of the Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use M4 (R3). [www.ich.org](http://www.ich.org))



## B ] Les différentes procédures de demande d' AMM :

Dans l'Union Européenne, une AMM peut être délivrée selon 4 procédures différentes en fonction du choix du demandeur : nationale, centralisée, de reconnaissance mutuelle ou décentralisée.

La procédure nationale est de moins en moins utilisée à cause de la mondialisation puisqu'elle ne permet la commercialisation du produit que dans l'état membre auprès duquel la demande d'AMM a été déposée. En France, l'ANSM est l'organisme chargé par le ministère de la santé d'évaluer ces demandes.

La procédure centralisée permet d'obtenir une AMM valable dans tous les États membres de l'Union Européenne. L'étude des dossiers d'AMM revient au Comité pour les médicaments à usage humain CHMP (Comitee for human medicinal products), un des comités scientifiques l'EMA (European Medicines Agency), qui rendra un avis favorable ou non, sur lequel se basera la Commission Européenne (Bruxelles) pour décider de l'autorisation de mise sur le marché.

Ce type de procédures est obligatoire pour : les produits issus des biotechnologies, les médicaments orphelins, les médicaments de thérapies innovante et les nouvelles molécules encore non autorisées traitant le, le cancer, le diabète, les maladies neurodégénératives, les maladies auto-immunes et autres dysfonctionnements immunitaires mais aussi des maladies virales [7]. On notera qu'avec cette procédure les noms de marque, RCP, annexe II, notice et étiquetage seront tous identiques quel que soit le pays de commercialisation.

La procédure de reconnaissance mutuelle est obligatoire lorsqu'un médicament possède déjà une AMM dans un des états de l'Union Européenne, ce dernier sera alors considéré comme l'État Membre de Référence (RMS). Le RMS, après analyse du dossier d'AMM, émet un rapport d'évaluation que commenteront les Etats Membres Concernés (CMS) choisis par le demandeur. Si tous parviennent à trouver un accord, les autorités habilitées de chacun de ces pays délivreront alors une AMM nationale dont le RCP, l'étiquetage et la notice seront communs à celle des autres.

La procédure décentralisée ne peut être utilisée que si le médicament ne possède aucune AMM dans l'un des Etats membres (EM). Le demandeur dépose son dossier simultanément auprès de tous les EM où il souhaite commercialiser son produit et choisit un EM de référence qui évaluera sa demande. Si l'AMM est accordée, elle l'est dans simultanément dans tous ces états.

Une fois le type de demande choisie et déposée avec le dossier d'AMM les autorités concernées évaluent le dossier et choisissent d'accorder ou non l'AMM, le remboursement de la spécialité dépendant du système de santé de chaque pays.

## **C ] Décision des autorités:**

### **a) L'octroi de l'AMM :**

La décision des autorités est basée sur une évaluation de l'efficacité de la spécialité mais aussi sur un aspect économique : ainsi le médicament se verra autorisé s'il possède une efficacité supérieure au placebo et au traitement de référence (tout en ayant une balance bénéfice / risque favorable), ou une non infériorité s'il s'avère plus sûr ou moins cher que le traitement de référence.

Le refus d'autorisation est possible si les autorités jugent la balance bénéfice risque défavorable aux patients, si l'effet est considéré comme insuffisant ou insuffisamment démontré par les études, ou encore en cas de défaut de qualité du produit (par exemple si la quantité ou la qualité du PA sont différentes de celles annoncées, ou en présence d'impuretés non répertoriées dans le dossier d'AMM). Il peut alors être demandé au laboratoire des données complémentaires ou de mener des actions correctives dans un but de réévaluation ultérieure du dossier dûment complété et modifié.

L'AMM une fois accordée possède généralement une durée de validité de 5 ans à l'issue desquels le titulaire peut demander son renouvellement, s'il est accordé l'AMM est alors considérée comme définitive et ne nécessitera plus de réévaluation sauf en cas de modifications demandées par l'exploitant (élargissement des indications par exemple, ou encore modifications de la chaîne de production), ou en cas de nouvelles données apparaissant à l'usage (phase IV) et requérant l'intervention des autorités de santé.

On notera que si les données de pharmacovigilance à l'issue des 5 premières années de commercialisation font suspecter une balance bénéfices /risques négative, l'AMM peut ne pas être renouvelée de façon définitive mais seulement pour 5 ans, à la suite de quoi elle sera de nouveau évaluée.

### **b) L'autorisation de mise sur le marché :**

C'est un document de quelques pages constitué d'une décision d'octroi d'AMM et de 4 annexes : les annexes I, II IIIa et IIIb. L'annexe I étant le RCP. Elle synthétise les informations sur le produit et notamment les indications thérapeutiques, les posologies et modes d'administration, les contre-indications, les effets indésirables du médicament et les conditions de prescription. (On peut les retrouver sur le site de l'ANSM, dans le Vidal ou sur le site [www.theriaque.org](http://www.theriaque.org)). L'annexe IIIa correspond à l'étiquetage ; il doit indiquer la DCI mais également le nom du fabricant et le nom de marque qui lui est propre (s'il s'agit d'un princeps). L'annexe IIIb est la notice destinée au patient, elle reprend les informations du RCP mais de façon plus succincte.

### c) Fixation du prix et taux de remboursement :

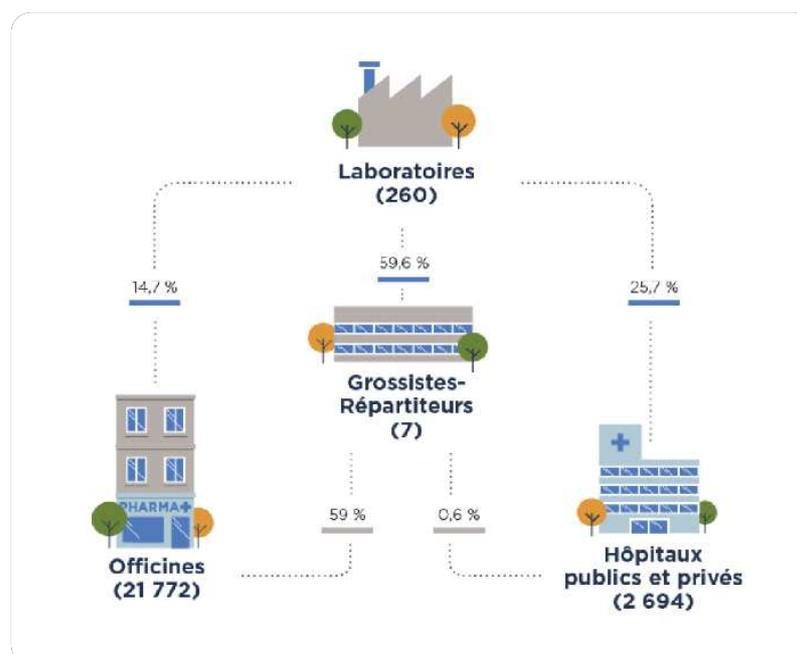
L'AMM correspond à l'autorisation de commercialiser le médicament. Si le laboratoire ne demande pas le remboursement de sa spécialité, il sera libre de pratiquer le prix qu'il souhaite auprès de ses acheteurs (grossistes, centrales d'achats, officines), qui seront eux même libres de fixer leur propre prix de vente par la suite. En revanche, si le laboratoire prétend au remboursement de sa spécialité, il doit en faire la demande auprès des autorités compétentes de chaque pays.

En France le produit est évalué par la Commission de Transparence (CT), une des commissions spécialisées de la Haute Autorité de Santé, qui déterminera le Service Médical Rendu (SMR) et l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR). Le SMR est déterminant dans la décision de rembourser ou non le médicament mais également dans le choix de l'UNCAM (Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie) du taux de remboursement. L'ASMR quant à elle a une influence sur la fixation du prix du médicament, ce dernier étant établi d'un commun accord entre le laboratoire et le CEPS (Comité Économique des Produits de Santé qui regroupe des représentants de l'État, de l'UNCAM et de l'Union Nationale des Organismes Complémentaires).

Une fois tous ces paramètres fixés, le produit fera l'objet d'une publication au Journal Officiel (JO). Le médicament pourra alors rejoindre son circuit de distribution constitué du laboratoire, des grossistes-répartiteurs, des centrales d'achats, des pharmacies d'officine et hospitalières.

**Figure n°6 : Les canaux de distribution du médicament (en nombres)**

(Cycle de distribution du médicament. LEEM\_2015\_4)



## II ] LES MEDICAMENTS GENERIQUES :

### INTRODUCTION :

La conception d'un nouveau médicament est un processus long et coûteux. Le laboratoire dépose au début de ce processus un brevet sur les molécules qu'il juge prometteuses afin de s'en assurer l'exploitation exclusive. La phase de recherche et développement du médicament dure environ une dizaine d'années. Elle est ensuite succédée par une phase administrative d'une durée de 2 à 3 ans, et c'est seulement à l'issue de cette dernière que le laboratoire est autorisé à commercialiser son médicament. Une douzaine d'années s'est alors généralement écoulée sur les 20 ans de validité du brevet. Il reste alors environ 8 ans (parfois plus si le médicament bénéficie d'un Certificat Complémentaire de Protection) au laboratoire pour rentrer dans ses frais avant que la molécule ne tombe dans le domaine public et que des médicaments génériques, copies du médicament originel, n'apparaissent sur le marché.

Figure n° 7 : Le cycle de vie du médicament

(<http://pharmactuposition.blogspot.fr/2010/07/bilan-economique-entreprises-medicament.html> 2)



Nous verrons donc dans ce chapitre ce que sont les médicaments génériques et leur encadrement légal, puis nous aborderons leur aspect économique et l'intérêt des différents

partis dans leur utilisation, enfin nous mettrons en regard l'attitude de la France envers les génériques avec celles de différents pays.

## 1) QU'EST-CE QU'UN MEDICAMENT GENERIQUE ? :

On ne peut aborder la notion de médicament générique sans aborder la notion de princeps. Le princeps est donc le médicament original, « le premier sorti » par opposition aux génériques qui en sont des copies. Un princeps est un médicament sur lequel un laboratoire a déposé un brevet et pour lequel il a investi de fortes sommes en recherche et développement ; afin de le commercialiser il a dû constituer un dossier d'AMM complet avec toutes les études que cela implique (études pré cliniques, cliniques, post- commercialisation ...). Une fois le brevet protégeant la molécule échu, d'autres laboratoires peuvent alors en commercialiser des copies : les médicaments génériques.

### A ] Le médicament générique , définition :

Selon le Code de la Santé Publique article L.5121-1, 5°a), suite à la transposition en droit français [8] le médicament générique est ainsi défini :

*« 5°a) Sans préjudices des articles L. 611-2 et suivant le code de la propriété intellectuelle : [On entend par] spécialité générique d'une spécialité de référence, celle qui a la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par les études de biodisponibilité appropriées. Une spécialité ne peut être qualifiée de spécialité de référence que si son autorisation de mise sur le marché a été délivrée au vu d'un dossier comportant, dans des conditions fixées par voie réglementaires, l'ensemble des données nécessaires et suffisantes à elles seules pour son évaluation. (...) les différentes formes pharmaceutiques orales à libération immédiate sont considérées comme une même forme pharmaceutique. De même, les différents sels, esters, éthers, isomères, mélanges d'isomères complexes ou dérivés d'un PA sont regardés comme ayant la même composition qualitative en principe actif, sauf s'ils présentent des propriétés sensiblement différentes au regard de la sécurité ou de l'efficacité. Dans ce cas, des informations supplémentaires fournissant la preuve de la sécurité et de l'efficacité des différents sels, esters ou dérivés d'une substance active autorisée doivent être données par le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché ».*

En d'autres termes, médicaments génériques et médicament princeps possèdent des principes actifs similaires et en quantités équivalentes, des formes analogues, ainsi qu'une pharmacocinétique et une biodisponibilité comparables. La voie et les modalités d'administration restent identiques.

Cependant, un médicament générique peut ne pas se présenter exactement sous la même forme galénique que son princeps et son PA peut être présent sous un sel différent de celui de l'original. En ce cas, et en vue de s'assurer de son équivalence, le fabricant a obligation de fournir des informations supplémentaires apportant la preuve de sa sécurité et de son efficacité dans le dossier d'AMM.

La France a mis en place le **Répertoire des groupes génériques** consultable sur le site de l'ANSM (ou sur la Base de données publique des médicaments à l'adresse suivante <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>). Ce répertoire a été créé afin de permettre l'identification des génériques substituables à un médicament princeps. Un même groupe du Répertoire peut ainsi contenir des produits parfaitement identiques mais aussi des produits dont les présentations galéniques ou bien les principes actifs diffèrent. On observe de ce fait une catégorisation des médicaments génériques :

- Les copies-copies dont la composition en Principe Actif (PA) et en excipients sont identiques à celles du princeps. On trouve dans cette catégorie les « auto-génériques », génériques produits par le fabricant du princeps même (comme par exemple l'atorvastatine du laboratoire Pfizer, autogénérique du TAHOR®).
- Les médicaments essentiellement similaires dont le PA et la forme galénique sont les mêmes que celles de la spécialité de référence mais dont les excipients diffèrent ; ils représentent la majorité des génériques.
- Les médicaments assimilables : les excipients peuvent changer, mais surtout la forme galénique et le PA peuvent varier (utilisation de différents sels) tant que le dosage ou équivalent de dosage reste similaire. Ceci peut être illustré respectivement avec l'INEXIUM®, spécialité se présentant sous forme de comprimés enrobés gastro-résistant, dont certains génériques existants ont une forme gélule ; et avec la spécialité COVERSYL® dont le PA est le perindopril arginine, pouvant être substitué par des spécialités contenant un équivalent en perindopril tert-butylamine.

Sont donc considérées équivalentes pour un même princeps et un même dosage les différentes spécialités par voie orale à libération immédiate (sirop, comprimés, gélules...). Les différentes spécialités par voie orale à libération modifiée, même celles qui se présentent sous une forme pharmaceutique différente de celle du princeps, sont également considérées comme équivalentes, à condition que ces spécialités et la spécialité de référence appartiennent à la même catégorie de formes pharmaceutiques à libération modifiée et qu'elles ne présentent pas de propriétés sensiblement différentes au regard de la sécurité ou de l'efficacité.

Ainsi, dans un même groupe inscrit au répertoire des génériques on trouvera des produits avec des formulations différentes, et donc avec des excipients différents. Ces excipients sont supposés inertes, que ce soit envers le principe actif, le conditionnement et le patient (chez qui cela correspond à une absence d'activité pharmacologique et de toxicité).

La diversité des compositions en excipients peut s'avérer être un avantage ou un inconvénient pour le patient comme par exemple avec un goût différent mieux accepté, une différence de taille (un comprimé plus petit peut être plus facile à avaler mais plus difficilement sécable) ou de forme (les gélules étant généralement plus faciles à avaler que les comprimés). Elle peut également permettre au laboratoire de faire des économies en utilisant des substances moins onéreuses que celles contenues dans le princeps.

Cependant tous les excipients ne sont pas équivalents et l'on remarquera l'existence d'excipients à effets notoires (EEN), substances utilisées pour la formulation galénique du médicament mais susceptibles de provoquer chez le patient des effets indésirables. Leur utilisation nécessite des précautions d'emploi chez certaines catégories de patients. Le pharmacien sera particulièrement attentif à la présence de ces excipients lors de la substitution. Il s'assurera ainsi auprès du patient de l'absence d'une hypersensibilité ou intolérance connue à l'un des composants du médicament.

On retrouve par exemple, parmi les excipients à effets notoires, le lactose, excipient fréquemment utilisé dans la confection de comprimés. Il est déconseillé chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires), mais il peut également entraîner des variations de glycémie et doit être pris en compte dans l'apport énergétique journalier pour des quantités supérieures à 5g/j [9].

La présence d'EEN est indiquée dans la notice et sur le conditionnement de chaque médicament. En outre, il est également possible de retrouver ces informations dans le Répertoire des Médicaments Génériques, qui mentionne pour chaque spécialité la liste des excipients à effets notoires contenus dans celle-ci.

La liste des 47 EEN autorisés, et des réactions qui leur sont associées, est quant à elle publiée par l'ANSM sur son site officiel et disponible à l'adresse suivante : [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/29aa941a3e557fb62cbe45ab09dce305.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/29aa941a3e557fb62cbe45ab09dce305.pdf) .

## **B ] La bioéquivalence , un principe au cœur du développement des génériques :**

D'après leur définition à l'article L.5121-1 du code de la santé publique, les médicaments génériques doivent démontrer leur bioéquivalence avec la spécialité de référence. C'est sur ce principe de bioéquivalence que reposent les stratégies de développement, d'évaluation et de promotion des génériques.

Que sont la biodisponibilité et la bioéquivalence ? En quoi consiste une étude de bioéquivalence et quels sont les critères à remplir pour être qualifié de « bio équivalent » ? Nous répondrons ici à ces questions. Nous verrons également que ces études effectuées in vivo ne sont pas toujours obligatoires et dans ce cas nous en expliquerons les raisons.

### a) Biodisponibilité et bioéquivalence :

Selon l'European Medicines Evaluation Agency (EMA, Human guideline 2001), la biodisponibilité se définit comme étant la vitesse et l'étendue avec lesquelles la substance active ou sa fraction active est absorbée à partir de sa formulation pharmaceutique et devient disponible au site d'action. En d'autres termes elle correspond à la quantité de principe actif atteignant son site d'action et à la vitesse à laquelle il l'atteint. Cependant, les sites d'action précis n'étant pas nécessairement identifiés ou bien difficilement accessibles aux prélèvements, il est admis de définir la biodisponibilité du produit par la quantité de médicament atteignant la circulation artérielle après administration extravasculaire et par la vitesse de ce phénomène qui dépend de la vitesse d'absorption à partir du site d'administration. Pourtant, l'utilisation de prélèvements d'origine veineuse, urinaire ou plasmatiques sont privilégiés car ils présentent moins de risques.

Lors de l'administration d'un médicament par voie intraveineuse, on considère que la totalité du produit atteint la circulation générale ; cependant cette voie d'administration n'est pas la plus utilisée, les médicaments étant généralement administrés par voie extra vasculaire. Toutes les voies d'administration extravasculaires passent par une phase d'absorption, celle-ci se déroulant simultanément à la phase d'élimination du produit. Les concentrations augmenteront tant que l'absorption sera plus importante que l'élimination jusqu'à atteindre la concentration maximale. Ensuite, lorsque l'élimination deviendra plus importante que l'absorption, les concentrations diminueront petit à petit.

On veillera ainsi à ne pas confondre l'absorption (ou résorption) avec la biodisponibilité puisque la biodisponibilité d'un produit dépend à la fois de son absorption, mais aussi de sa vitesse d'élimination et en particulier de l'effet de premier passage. Cet effet de premier passage peut être digestif, hépatique ou pulmonaire. Il correspond à une dégradation du principe actif avant que celui-ci ne rejoigne la circulation générale. L'exemple des prostaglandines en est l'illustration : administrées par voie orale, elles sont complètement absorbées mais ne présentent qu'une faible biodisponibilité car elles subissent un fort métabolisme au niveau pulmonaire avant même de pouvoir rejoindre la circulation artérielle.

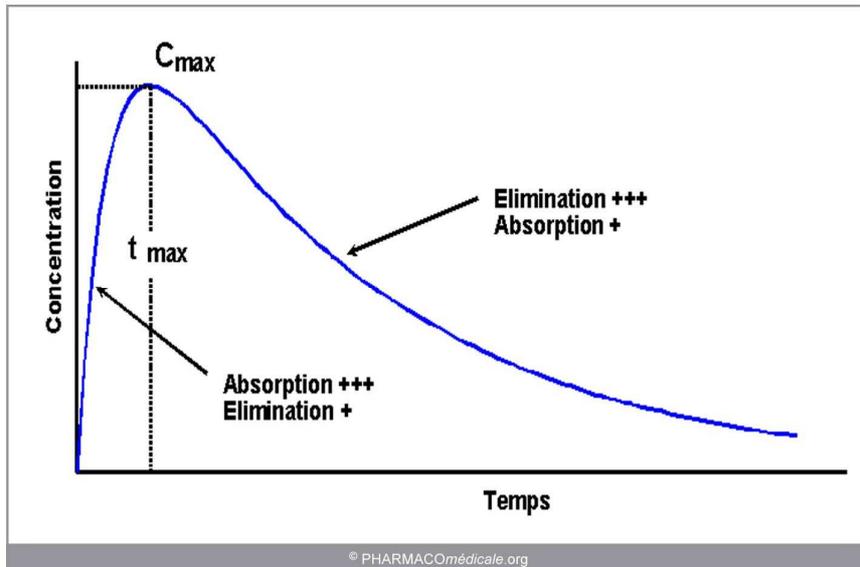
On distinguera donc :

- La biodisponibilité absolue, communément considérée comme la biodisponibilité du produit lors d'une administration par voie I.V. et égale à 100% à de la dose injectée.
- La biodisponibilité relative, qui correspond au rapport de la quantité absorbée, pour une voie d'administration donnée, par rapport à celle obtenue par voie I.V.. On peut, grâce à cette notion, comparer entre elles deux formes différentes administrées par un même voie (par exemple gélule versus sirop), ou bien deux formes identiques mais de compositions différentes (typiquement, un médicament générique et son princeps), en analysant la différence de leurs biodisponibilités relatives.

L'étude des biodisponibilités relatives porte sur les 3 paramètres suivant : F la fraction biodisponible (exprimée en pourcentage), C<sub>max</sub> : la concentration maximale au site d'action et T<sub>max</sub> le temps nécessaire pour atteindre C<sub>max</sub>. La démonstration que ces paramètres sont comparables permet de définir la bioéquivalence des deux formes.

**Figure n°8 : Evolution des concentrations sanguines du médicament après administration extravasculaire**

(<https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/pharmacocinetique-et-variabilite-de-reponse-au-medicament/38-quantification-du-devenir-des-concentrations-plasmaticues>)



Le principe de la bioéquivalence est basé sur le paradigme suivant : « Une exposition identique de l'organisme à une substance active chez un patient donné conduira à un résultat clinique identique (en tenant compte de la variabilité consubstantielle à toute réponse biologique). » [10]

On considère ainsi, d'après ce principe, qu'une vitesse d'entrée et une quantité de principe actif délivrée dans la circulation générale (en fonction du temps) similaires pour deux produits, permettent de considérer que l'exposition à ces molécules sera identique. Cette similitude des concentrations plasmatiques et du profil cinétique se traduisant au plan clinique par un profil d'effet thérapeutique (pharmacodynamique) et de sécurité clinique analogues.

Les études de bioéquivalence permettent donc de s'assurer que deux formulations contenant le même principe actif à la même posologie libèrent la même quantité de produit dans l'organisme, tout en ayant des profils pharmacocinétiques similaires. Les formulations ainsi comparées sont le médicament princeps, considéré comme la formulation de référence, et le médicament générique, considéré comme la formulation dont la bioéquivalence doit être vérifiée. Les études de bioéquivalence correspondant en réalité à des études de biodisponibilité relative entre médicaments génériques et princeps.

## b) Déroulement des études de bioéquivalence et valeurs admises :

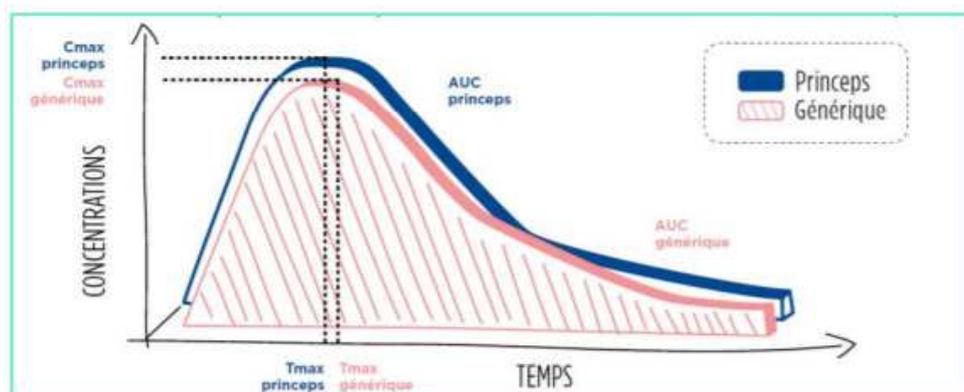
- Les études de bioéquivalence :

Les études de bioéquivalence sont généralement réalisées chez des volontaires sains (sauf pour les traitements anti cancéreux ou certains principes actifs potentiellement toxiques chez le volontaire sain), afin de minimiser l'influence des facteurs de variabilités autres que ceux liés à la galénique.

Ces études sont le plus souvent conduites en dose unique, ce schéma de dose étant considéré comme offrant une plus grande sensibilité dans la détection des différences de performances (en termes de vitesse d'entrée ou de quantité libérée). Cependant l'étude en dose unique ne prend pas en compte l'effet de doses cumulées, notamment lorsque les fins de doses ont un profil légèrement différent, alors que de nombreux traitements sont utilisés dans des pathologies chroniques et doivent être administrés sur de longues durées.

**Figure n°9 : Mesure de la bioéquivalence : comparaison de 2 paramètres pharmacocinétiques**

([http://ifsi.upmc.fr/wp-content/uploads/2014/02/20170215-0841-IFSI\\_Pharmacocinetique\\_Poirier\\_Jean-Marie\\_2017.pdf](http://ifsi.upmc.fr/wp-content/uploads/2014/02/20170215-0841-IFSI_Pharmacocinetique_Poirier_Jean-Marie_2017.pdf))



Le nombre de personnes incluses dans ces études est préalablement déterminé. Il doit être de 12 participants au minimum (en général de 12 à 36 participants), nombre jugé nécessaire pour permettre une conclusion valide sur la bioéquivalence. Toujours dans le but de minimiser l'influence des facteurs de variabilités autres que ceux liés à la galénique, la population choisie devra être homogène (âge, sexe, poids, ethnies et activité physique similaires), et les conditions d'administration du médicament et les prélèvements sanguins seront standardisées (patients à jeun par exemple).

Chaque sujet recevra dans un ordre aléatoire l'un des deux médicaments à comparer (princeps ou générique) puis, après une période de latence (ou « washout ») d'une durée minimale de 5 demi-vies, recevra l'autre produit.

La demi-vie d'un principe actif correspond au temps nécessaire pour que sa concentration diminue de moitié. Au bout de 5 demi-vies la concentration du produit atteint environ 97 % de la concentration initiale (en considérant que la concentration initiale correspond à la concentration maximale). On admet, par convention, qu'à ce moment les concentrations atteignent un plateau d'équilibre et que lors d'administration répétées les quantités de produit apportées par une nouvelle prise compensent celles éliminées entre deux prises.

Des échantillons de sang et/ou d'urines seront recueillis à des intervalles définis au préalable. Le premier échantillon est recueilli avant l'administration du médicament, les autres échantillons seront recueillis après, sur une période minimale de 4 à 5 demies-vies du principe actif.

La concentration en principe actif de ces échantillons est analysée par une méthode adaptée, validée pour sa sensibilité, sa spécificité et sa limite de détection. Les dosages obtenus permettent alors de réaliser des courbes de concentration du principe actif dans le sang en fonction du temps pour chaque sujet. Ces courbes permettent l'étude et la comparaison de certains paramètres pharmacocinétiques et en particulier :

- la biodisponibilité ou quantité de médicament ayant atteint la circulation générale, caractérisée par l'aire sous la courbe (AUC), qui représente l'exposition de l'organisme au médicament.

- la constante de vitesse de biodisponibilité, ou à défaut les paramètres pharmacocinétiques qui lui sont reliés tels que la concentration maximale de produit (C<sub>max</sub>), le temps auquel elle est atteinte (T<sub>max</sub>), mais aussi le temps de latence (délai d'apparition du principe actif dans le sang).

Afin que les valeurs obtenues soient considérées comme fiables, la partie extrapolée de l'aire sous la courbe (AUC) ne devra pas dépasser les 20 %. [11]

Ces études peuvent être réalisées dans n'importe quel pays, mais doivent respecter les procédures européennes selon la ligne directrice de l'EMA [12].

- Les valeurs admises :

L'ANSM suit le référentiel suivant : « *la bioéquivalence est prouvée si les bornes [min,max] de l'intervalle de confiance à 90% du ratio générique/princeps des paramètres calculés pour l'aire sous la courbe (AUC) et pour la concentration plasmatique maximale (C<sub>max</sub>) sont inclus dans la fourchette de 80-125% ».*

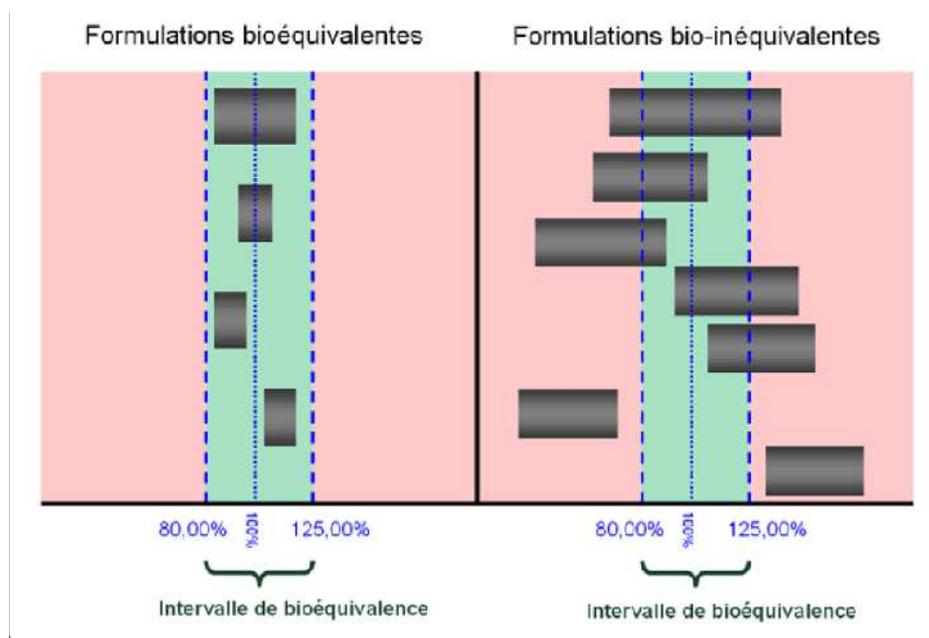
Les courbes obtenues précédemment permettent de déterminer les paramètres pharmacocinétiques suivants pour chaque sujet testé : AUC, C<sub>max</sub> et T<sub>max</sub>. La valeur moyenne de chacun de ces paramètres est ensuite calculée pour le médicament générique et pour le médicament princeps.

Cependant, puisque ces valeurs moyennes peuvent varier en fonction de l'échantillon des participants, on utilise un intervalle de confiance afin de lisser ces variabilités et de pouvoir extrapoler les résultats à la population générale. On compare alors les valeurs moyennes du médicament générique à celles du princeps grâce à un test d'analyse de variance avec un intervalle de confiance de 90% (IC90).

L'intervalle de confiance à 90% représente la fourchette de valeurs à l'intérieur de laquelle nous sommes certains à 90% de trouver la vraie valeur recherchée. Il doit être compris entre 80% et 125%, alors que le rapport des moyennes doit lui tendre vers 1, afin que les deux formulations soient jugées bioéquivalentes. Un générique est donc jugé bioéquivalent si le ratio de sa valeur moyenne (pour le caractère étudié) sur celle du princeps voit son intervalle de confiance à 90% situé entre 80 et 125%.

**Figure n°10 : Schéma de l'intervalle de bioéquivalence**

(Qu'est-ce que la biodisponibilité et la bioéquivalence ? ANSM Fiche bioéquivalence juin 2016)



Dans le cas des médicaments à marge thérapeutique étroite, l'écart entre concentrations efficaces et toxiques est plus faible. Il est donc nécessaire, afin d'assurer la sécurité des patients, que la variabilité de concentrations soit plus restreinte : leur intervalle de confiance à 90% est ainsi limité à des valeurs situées entre 90,00 % et 111,11 %.

Une fois la bioéquivalence démontrée, on considère que la variation en principe actif entre médicament générique et médicament de référence ne dépassera pas  $\pm 5\%$ , ce qui

correspond également à la variabilité de principe actif autorisée par la réglementation européenne pour toute spécialité [13]. Cette variabilité est acceptée car imputée à l'imprécision des méthodes de dosages des échantillons et à la variabilité intra et interindividuelles

On notera cependant que les études de bioéquivalence sont menées systématiquement par chaque laboratoire en comparaison avec la spécialité initiale mais que la bioéquivalence entre les différents génériques ne fait l'objet d'aucune étude et n'intervient pas dans le processus de décision de délivrance de l'AMM.

De plus, le récent scandale du Lévothyrox® (qui a vu sa composition changer par un remplacement du lactose par du mannitol et par l'ajout d'un conservateur à sa formule) pourrait bien remettre en cause le dogme selon lequel l'excipient utilisé a peu d'influence sur l'activité pharmacologique du médicament tant que les caractéristiques pharmacocinétiques restent semblables, et de ce fait remettre en cause le principe même de bioéquivalence.

## **2) ASPECTS LEGISLATIFS DE LA PRODUCTION A LA DELIVRANCE**

Pour pouvoir commercialiser un médicament générique il faut que les protections du princeps soient tombées, mais il faut également que le laboratoire génériqueur se plie aux procédures administratives nécessaires à la mise sur le marché de tout médicament : la demande et la constitution d'un dossier d'AMM. Comme pour tout médicament, les médicaments génériques subissent des contrôles tout au long de leur production et même après commercialisation. Leur prescription et leur délivrance répondent également aux mêmes exigences que celle des médicaments originaux, avec cependant quelques mesures supplémentaires mises en place afin d'en sécuriser et promouvoir l'utilisation.

### **A ] Princeps et brevets :**

Lors de la découverte d'une nouvelle molécule, le fabricant bénéficie d'un monopole d'exploitation d'une durée de 20 ans à compter du premier jour de dépôt de la demande de brevet auprès de l'INPI (Institut National de la Propriété Industrielle).

Pour un médicament princeps, les laboratoires peuvent non seulement déposer un brevet sur le principe actif mais aussi plusieurs brevets tout au long du cycle de vie du médicament comme le brevet de procédé de synthèse, le brevet d'indication thérapeutique, le brevet de formulation et de formulation galénique [14].

Un médicament peut ainsi être protégé par différents brevets s'étalant dans le temps.

Ces derniers permettent d'augmenter la durée de protection du princeps et d'induire une incertitude juridique, permettant ainsi de retarder la commercialisation du médicament générique.

Lorsque le brevet initial protégeant la molécule tombe, il est possible pour cette dernière de bénéficier d'un certificat complémentaire de protection (CCP). Créé en 1990, par la Commission européenne afin de restaurer une durée d'exploitation suffisante pour assurer au laboratoire un retour sur investissement et pérenniser le système de financement de l'innovation thérapeutique, le CCP permet d'assurer une protection complémentaire d'une durée égale à la période écoulée entre la date de dépôt de brevet et la date d'AMM, avec cependant une durée maximale de 5 ans [15]. La durée est de 5 ans si la 1<sup>ère</sup> autorisation de mise sur le marché a été accordée plus de 10 ans après le dépôt de la demande de brevet. Si l'AMM a été accordée entre 5 et 10 ans après le dépôt de la demande de brevet, la durée du CCP est égale à cette période réduite de 5 ans [16]. Cependant, dans le cadre du « plan d'investigation pédiatrique », 6 mois supplémentaires d'extension de brevet peuvent être accordés lorsque les études pédiatriques sont finalisées.

La demande de CCP doit être présentée dans les 6 mois qui suivent l'obtention de l'AMM et un seul certificat pourra être délivré pour un même produit. La période de protection complémentaire est soumise au paiement de redevances annuelles.

En sus de la protection par les brevets et par le certificat complémentaire de protection, il existe également une protection administrative des données. En effet, l'AMM d'un médicament générique peut être délivrée avant l'expiration des droits de brevet rattachés à la spécialité de référence concernée (article L 5121-10 du CSP), cependant pour ne pas désavantager les firmes innovatrices, une protection des données pré-cliniques et cliniques du dossier d'AMM du princeps a été mise en place.

La durée de cette protection administrative des données d'essais cliniques est de huit ans (directive n°2004/27/CE) après la date d'obtention d'autorisation de mise sur le marché du médicament de référence. Durant ce temps les données cliniques ne pourront servir de référence dans la constitution d'un dossier d'AMM pour une spécialité générique. De plus après cette période, le laboratoire bénéficie d'une exclusivité commerciale de 2 ans supplémentaires. Cette durée pouvant être portée à 3 ans si le médicament princeps a bénéficié d'une nouvelle indication thérapeutique apportant un « avantage clinique important » durant les 8 premières années de commercialisation. Un laboratoire génériqueur peut donc constituer un dossier d'AMM en se référant aux études menées pour le princeps dès la fin de la huitième année de protection des données, mais ne pourra commercialiser son générique qu'à partir de la dixième année voire la onzième année si tous les brevets protégeant le princeps sont échus.

## B ] L' Autorisation de Mise sur le Marché :

L'obtention d'une autorisation de mise sur le marché est un élément indispensable à la commercialisation d'une spécialité pharmaceutique et par conséquent à la commercialisation d'un médicament générique. Le laboratoire devra ainsi élaborer, en plus de la demande, un dossier d'AMM conforme. Il a donc obligation, comme pour tout dossier d'AMM, de fournir les informations concernant la qualité du médicament, la reproductibilité de cette qualité d'un lot de fabrication et le maintien de cette qualité sur la durée.

Cependant ce dossier est dit « allégé » par rapport à celui de la spécialité de référence puisqu'il est possible au demandeur, en accord avec l'article R 5121-28 du CSP, de se référer aux études cliniques, pré-cliniques et toxicologiques effectuées pour le médicament princeps pour prouver l'efficacité et la sécurité de sa spécialité. Le génériqueur fait ainsi l'économie de ces essais mais doit en contrepartie démontrer la bioéquivalence de son produit par les essais appropriés. Ces études compareront les compositions, les caractéristiques physico-chimiques et les bioéquivalences.

**Figure n°11 : Les données nécessaires au dossier d'AMM : médicament princeps versus générique**

(<http://www.biogaran.fr/dossiers/medicaments-generiques/>)

DONNÉES D'ENREGISTREMENT EXIGÉES	PRINCEPS	GÉNÉRIQUES
Données administratives (dont les autorisations d'ouverture des sites de fabrication et les certificats BPF)	X	X
Résumé des caractéristiques du produit, Notice, Étiquetage	X	X
Expertises	X	X
Composition de la spécialité / Description du processus de fabrication	X	X
Contrôle des matières premières / Contrôle du produit fini	X	X
Essais de stabilité	X	X
Profil de dissolution (comparer le produit générique au produit de référence)		X
Documentation pré-clinique / Documentation clinique	X	
Résultats d'étude de bioéquivalence		X

Toutefois, le laboratoire génériqueur peut être dispensé de fournir les études de bioéquivalence dans les cas suivants : [17]

- Pour les solutions parentérales administrées par voie intraveineuse et les solutions administrées par voie orale ainsi que les élixirs et les sirops, les études de bioéquivalence *in vivo* ne sont pas obligatoires. On considère en effet que compte tenu de leur forme pharmaceutique, des caractéristiques physico chimiques du principe actif, et de la voie d'administration, leur biodisponibilité n'est pas susceptible de varier de celle du princeps.

- Certains médicaments génériques de formes orales solides à libération immédiate peuvent également être exemptés d'études de bioéquivalence in vivo à condition que leur principe actif soit hydrosoluble et que leurs formes galéniques soient rapidement dissoutes en milieu gastro-intestinal. Des études démontrant la haute solubilité du principe actif en milieu aqueux aux différents pH gastro-intestinaux (pH de 1,2 à 6,8) et la dissolution rapide de la forme galénique aux mêmes pH devront être fournies afin de s'assurer que ces formulations aient un comportement analogue à celui d'une solution orale. Ces propriétés associées permettent de conclure à une absence de risque de bio-inéquivalence.
- Pour les formes topiques, où seule une action locale est recherchée, l'étude de la biodisponibilité dans la circulation systémique ne semble donc pas pertinente. Ainsi il n'est pas nécessaire de fournir d'étude de bioéquivalence si la composition en excipients du princeps et du médicament générique sont strictement identiques ; en cas de différences, la tolérance et l'équivalence clinique devront être démontrées.

L'étiquetage du médicament générique devra répondre aux règles de dénomination des médicaments imposées par le CSP [18] et aux règles s'imposant au titre du code de la sécurité sociale [19]. Ainsi il indiquera la DCI, mais également le nom du fabricant, ou le nom de marque qui lui est propre. Les médicaments génériques sont donc possiblement étiquetés de trois façons :

- DCI suivie du nom du fabricant
- DCI suivie du nom de marque (propre au fabricant)
- nom de marque accompagné du suffixe Gé + DCI mentionnée sous le nom de marque.

Lors d'une demande d'autorisation d'AMM, le laboratoire génériqueur devra informer le titulaire des droits de propriété intellectuelle de la spécialité de référence simultanément au dépôt de la demande. Si après évaluation du dossier, l'ANSM décide de délivrer l'AMM, elle en informera le titulaire de la spécialité de référence.

Si le médicament original est pris en charge par la sécurité sociale, il est nécessaire de fixer le prix du générique avant le début de sa commercialisation. Ce prix sera inférieur de 60% au prix initial du princeps, alors que ce dernier subira lui une baisse de prix de 20%. Dix-huit mois plus tard, les prix seront réévalués avec une diminution de 12,5% pour le princeps et de 7 % pour le générique.

## C ] Production, commercialisation et contrôles :

De nos jours, les étapes de fabrication et de synthèse pour un seul médicament, générique ou non sont relativement nombreuses (environ 20 étapes), ce qui a engendré un fractionnement

dans les chaînes de production et de distribution des substances actives mais aussi dans les chaînes de fabrication et d'exploitation du produit fini.

Cela a donc induit une augmentation du nombre d'acteurs impliqués : titulaires d'autorisations de mise sur le marché, exploitants, fabricants pour la fabrication totale ou partielle (par exemple fabrication limitée au conditionnement ou à seulement certaines étapes de la synthèse du produit).

La production s'est ainsi mondialisée, avec une répartition de ses acteurs majoritairement en Inde, aux USA et en Chine. Ces différents acteurs mènent eux-mêmes des activités de contrôles afin d'assurer la qualité de leurs produits, mais ils sont également contrôlés par les autorités de santé des divers pays de commercialisation de leurs spécialités.

#### **a) Les « auto- contrôles » :**

Tous les fabricants et exploitants de médicaments localisés en France doivent être autorisés par l'ANSM en tant qu'établissements pharmaceutiques, en conséquence qu'ils fabriquent des médicaments génériques ou des princeps, les conditions de contrôle et de fabrication imposées par la réglementation restent les mêmes. Ils doivent ainsi suivre le référentiel des Bonnes pratiques de Fabrication et des Bonnes Pratiques de Distribution en Gros [20] tout en respectant les spécifications des dossiers d'AMM. Ces dossiers doivent être réactualisés à chaque changement des procédés de fabrication, des méthodes de contrôle, mais aussi du Code de la Santé Publique.

Les bonnes pratiques de fabrication impliquent entre autres la mise en place d'un système de contrôle de la qualité des excipients : leur origine, la présence d'impureté, la possibilité de contaminations virales ou bactériennes, leur stabilité, leur environnement de stockage. Elles impliquent également un contrôle de la quantité des principes actifs et de leur qualité, des process de fabrication et d'analyse du produit fini, de même qu'une maîtrise de la reproductibilité de la qualité et de la stabilité des médicaments produits.

On notera que le responsable qualité libérant les lots doit être indépendant de la production.

Les exploitants ont ainsi l'obligation d'effectuer des contrôles. Ceux-ci sont effectués à toutes les étapes de la production du médicament. Les exploitants doivent notamment inspecter leurs fournisseurs de matières premières et de principes actifs ainsi que leurs sous-traitants via des audits internes, à charge des autorités nationales compétentes de s'assurer que cette responsabilité est effectivement assumée. La directive 2011/62/UE [21] précise en effet la nécessité, pour les autorités compétentes du pays d'exportation, de fournir une confirmation écrite du respect des bonnes pratiques de fabrication. Elle devient facultative si le médicament provient d'un pays dont le système est reconnu par la Commission Européenne.

Les laboratoires ont également le devoir de mettre en place un système de gestion des risques pour les médicaments ayant obtenu une AMM après juillet 2012 [22], ainsi qu'un système de pharmacovigilance. Il leur faut donc assurer le recueil et l'évaluation des effets

indésirables dont ils ont connaissance, concernant leurs produits, afin de prendre rapidement les mesures nécessaires pour en assurer la prévention et la diminution ( rappels de produits, nouvelles études de sécurité post AMM, introduction de nouvelles données de mise en garde dans le dossier d'AMM...). L'exploitant devra également notifier ces effets indésirables auprès de l'ANSM et les déclarer à la base de données européenne Eudravigilance.

Actuellement dans l'Union Européenne, les exploitants de médicaments doivent disposer en permanence des services d'une personne qualifiée, responsable de la pharmacovigilance, résidant et exerçant dans un État membre de l'Union Européenne [23]. L'entreprise doit également disposer d'un référent qualifié (médecin ou pharmacien) en matière de pharmacovigilance résidant et exerçant en France.

Cependant, les médicaments génériques ne sont pas soumis aux seuls contrôles de leurs exploitants.

#### **b) Le contrôle par les autorités de Santé :**

En France, l'ANSM est l'organisme chargé du contrôle des médicaments, qu'ils soient princeps ou génériques. Elle est ainsi investie de plusieurs missions afin de s'assurer de leur qualité. Elle est notamment en charge de l'évaluation des demandes d'AMM au niveau national et de leur délivrance, de la surveillance des erreurs médicamenteuses et des effets indésirables, mais aussi de l'inspection fabricants de spécialités. Les activités d'inspections pour les médicaments génériques tournent autour de quatre grands axes : l'inspection des activités de fabrication, du produit fini, des essais de bioéquivalence et des systèmes de pharmacovigilance.

L'ANSM procède annuellement à environ 300 inspections de fabricants et exploitants de médicaments et aux alentours de 85 inspections de fabricants de principes actifs. Les  $\frac{3}{4}$  de ces inspections ont lieu en France et  $\frac{1}{4}$  à l'étranger. De plus afin d'assurer un contrôle des sites de production étrangers, l'ANSM participe à un programme d'échanges et de coordination des inspections au niveau européen sous l'égide de l'Agence Européenne du Médicament (EMA). Elle s'implique également au niveau international grâce à une coopération entre l'Europe avec l'EMA et l'EDMQ (Direction Européenne de la Qualité du médicament et des soins de santé), l'Australie avec la TGA (Therapeutic Goods Administration), et les USA avec l'US-FDA (US - Food and Drug Administration). Ceci a permis l'inspection d'environ mille sites entre 2008 et 2012 [24].

Au niveau européen, la base de données « Eudra GMP », qui concerne particulièrement la conformité des sites de production, permet cet échange d'informations. On notera qu'en France, tout établissement pharmaceutique ayant des activités de fabrication est inspecté au moins une fois tous les trois ans.

L'inspection des lieux de fabrication porte généralement sur le respect des bonnes pratiques de fabrication, mais aussi sur la conformité par rapport au dossier d'AMM. Elle peut être orientée sur l'activité générale de fabrication (production, mise en forme pharmaceutique, contrôle, stockage et distribution). En ce cas on parle « d'inspection système ». Dans d'autre

cas elle peut être orientée sur la production d'une ou plusieurs spécialités, on parlera alors « d'inspection produit ». Cependant, ces activités d'inspections ne sont pas spécifiques aux médicaments génériques et les sites inspectés comprennent à la fois des fabricants de princeps et de leurs copies.

Les spécialités génériques subissent en sus des contrôles au niveau du produit fini ; en effet des contrôles spécifiques des médicaments inscrits au répertoire ont été mis en place depuis 1999, grâce auxquels environ 200 spécialités sont examinées par an.

Ces contrôles sont programmés à l'avance et les dossiers d'AMM étudiés au préalable en ce qui concerne la production, la spécification qualité et les méthodes d'analyse. Une comparaison systématique est menée entre princeps et génériques avec contrôle des matières premières et des produits finis. Les échantillons analysés sont généralement fournis par le fabricant. Cependant il existe également un programme d'inspections ciblées, pour lequel les prélèvements sont effectués à l'initiative de l'ANSM, en cas de suspicion d'un défaut de qualité.

Bien que la qualité des produits utilisés et le respect des bonnes pratiques de fabrication soient indispensables pour assurer la sécurité et l'efficacité des médicaments génériques, ce sont les études de bioéquivalence qui permettent de garantir que ses propriétés seront similaires à celles du princeps. Cependant peu d'études de bioéquivalence sont réalisées Europe et seule une minorité sont réalisés en France. La majorité est en effet réalisée aux USA, en Inde et en Afrique du Sud. Celles réalisées en Europe le sont généralement en Allemagne ou dans les pays de l'Est. La fiabilité de ces études a un impact crucial sur la qualité des médicaments génériques ; c'est pourquoi l'ANSM a mis en place depuis les années 90, un programme spécifique d'inspections des essais de bioéquivalence. Elle contrôle ainsi entre 10 et 15 essais par an, dont plus de la moitié en Inde [25] . Ces inspections étant axées sur les sites jugés les plus à risques, cela peut conduire fréquemment à l'invalidation de plusieurs essais et à des retraits de produits du marché avec suspension de l'AMM.

L'ANSM est également impliquée dans un processus d'harmonisation de la validation des méthodes bioanalytiques utilisées dans les essais de bioéquivalence, mais aussi des pratiques d'inspection au niveau européen.

L'ANSM assure, de plus, un système de pharmacovigilance au niveau national et traite les déclarations d'effets indésirables effectuées par les professionnels de santé ou même par les patients auprès de centres régionaux de pharmacovigilance. Elle évalue ensuite la validité de ces déclarations et les actions à mettre en œuvre le cas échéant, ces procédures étant identiques qu'il s'agisse d'un princeps ou d'un générique. Elle assure également une surveillance des signalements d'erreurs ou risques d'erreurs médicamenteuses liés aux génériques.

En 2007 un programme d'inspection des activités de pharmacovigilance des laboratoires a été mis en place. Il permet de contrôler les activités de pharmacovigilance de

routine et celles effectuées dans le cadre de « plans de gestion des risques » de 10 à 15 exploitants par ans, qu'ils produisent des génériques ou des princeps [26].

## D] Prescription et délivrance :

Médicaments génériques et princeps sont soumis aux mêmes règles de prescription et de délivrance.

### **a) La prescription :**

La prescription en Dénomination Commune Internationale est devenue obligatoire en 2008 pour les spécialités figurant sur le Répertoire qu'elles soient princeps ou génériques (article L5125-23 du code de la santé publique-5°al.), cependant cette mesure restait relativement peu suivie par les médecins. Puis la loi de renforcement sanitaire du 29 décembre 2011 a introduit un nouvel article dans le code de la santé publique, l'article L5121-1-2, imposant la prescription en DCI par les prescripteurs français [27].

La DCI permet ainsi d'identifier plus facilement la classe pharmacologique du produit prescrit mais aussi d'encourager le patient à mieux accepter la délivrance d'un médicament générique puisque « C'est ce qui est marqué sur l'ordonnance ».

### L'opposition à la substitution :

La liberté de prescription, est un principe fondamental consacré par l'article L. 162-2 du code de la sécurité sociale. Or le droit de substitution, accordé au pharmacien intervient dans cette liberté de prescription, puisque le médecin prescrit un médicament qui peut ne pas être celui délivré au patient.

Le médecin peut donc choisir, pour diverses raisons, de s'opposer à la substitution en apposant à la main et en toutes lettres la mention « non substituable » devant chaque spécialité qu'il ne souhaite pas voir substituée pour des raisons spécifiques au patient. Les causes les plus fréquentes sont : le risque de confusion, l'allergie à un excipient, les difficultés d'absorption ou de prise en main sous une forme plutôt que sous une autre.

Cependant, ce droit d'opposition n'étant pas discrétionnaire, l'assurance maladie peut demander au prescripteur de justifier son choix. Sinon, afin de ne pas s'opposer à toute substitution, le médecin peut aussi choisir de préciser la marque du générique qu'il juge sécuritaire et qu'il souhaite voir délivré au patient en le précisant sur l'ordonnance.

## **b) La dispensation : encouragement et encadrement de la substitution :**

En 1999, l'Etat français accorde aux pharmaciens le droit de substitution afin de promouvoir l'utilisation des génériques. Depuis lors ce dernier peut, à certaines conditions, échanger le médicament (princeps) prescrit par un médicament générique. Ces conditions sont les suivantes :

- Le prescripteur ne s'est pas expressément opposé à la substitution par apposition de la mention « non substituable ».
- La substitution n'entraîne pas de surcoût pour la sécurité sociale.
- Les produits sont inscrits au Répertoire et appartiennent au même groupe que le princeps.

Les règles de dispensation des génériques restent identiques à celles des princeps (et à quelques exceptions près les taux de remboursement restent les mêmes) :

- Les médicaments stupéfiants suivent les mêmes règles : ordonnances sécurisées, prescription en toutes lettres, absence de chevauchement sauf mention expresse du prescripteur, et fractionnement des délivrances en fonction des spécialités.
- Les médicaments de liste I ne peuvent être délivrés que sur une ordonnance valide et ne sont renouvelables que sur mention du médecin.
- Les médicaments de liste II : doivent être délivrés sur ordonnance mais peuvent être ponctuellement renouvelés pendant 6 mois malgré l'absence de mention spécifique du médecin, ce renouvellement n'ouvrant pas droit à une prise en charge de la sécurité sociale.
- Les médicaments non listés qui peuvent être délivrés avec ou sans ordonnance.

Le pharmacien aura l'obligation, lors de la substitution, de noter sur l'ordonnance le nom du produit délivré. De plus, dans le cadre de la convention nationale avec l'Assurance Maladie et afin d'éviter des erreurs médicamenteuses liées à un risque de confusion et de favoriser l'observance des patients âgés, les pharmaciens se sont également engagés à délivrer au maximum la même marque de générique pour chaque spécialité auprès de 90% des personnes âgées de plus de 75 ans. Cette stabilité de délivrance ayant une influence sur leur Rémunération sur Objectifs de Santé Publique (ROSP) annuelle.

## **c) Le dispositif tiers payant contre générique, une incitation pour les patients :**

En 2007, dans une logique de promotion du médicament générique, le dispositif tiers payant contre générique devient obligatoire : ainsi les patients refusant la substitution, et en l'absence

de la mention « non substituable » (écrite à gauche de la spécialité concernée sur leur ordonnance), se voient contraints d'avancer les frais pour obtenir le princeps. Ils seront tout de même remboursés ultérieurement, après envoi de la feuille de soins donnée lors de la dispensation, auprès de leur caisse primaire d'assurance maladie.

Cependant, suite à une polémique sur des questions d'efficacité et par mesure de précaution, certaines molécules ont fait l'objet de recommandations d'encadrement de la substitution par les autorités de santé et sont sorties du dispositif « Tiers payant contre générique ». Le pharmacien n'a donc pas d'obligation à substituer pour ces molécules. S'il choisit de substituer il lui est recommandé, dans une optique de respect des bonnes pratiques de dispensation, d'appliquer la substitution de préférence lors d'une initiation de traitement, d'assurer au maximum une stabilité de dispensation, et enfin d'expliquer clairement au patient ce que sont les génériques et de le rassurer quant à leur efficacité.

Les molécules concernées sont :

- certains antiépileptiques : la lamotrigine, le lévétiracétam, le topiramate, le valproate de sodium et la prégabaline , les autres antiépileptiques sont soumis à un Tarif Forfaitaire de Responsabilité (TFR).
- le Lévothyrox® composé de L-thyroxyne, utilisé dans le traitement des hypothyroïdies,
- le Subutex®, traitement substitutif aux opiacés composé de buprénorphine,
- le Cellcept®, un immunosuppresseur dont le principe actif est le mycophénolate mofétil. [28]

### **3) ASPECTS ECONOMIQUES :**

Dans les pays développés le médicament générique joue un rôle important dans la maîtrise des dépenses de santé, alors qu'il constitue un enjeu majeur pour l'accès aux soins dans les pays en voie de développement. Nous observerons l'état du marché du générique et les intérêts des différentes entités dans la promotion de ces médicaments.

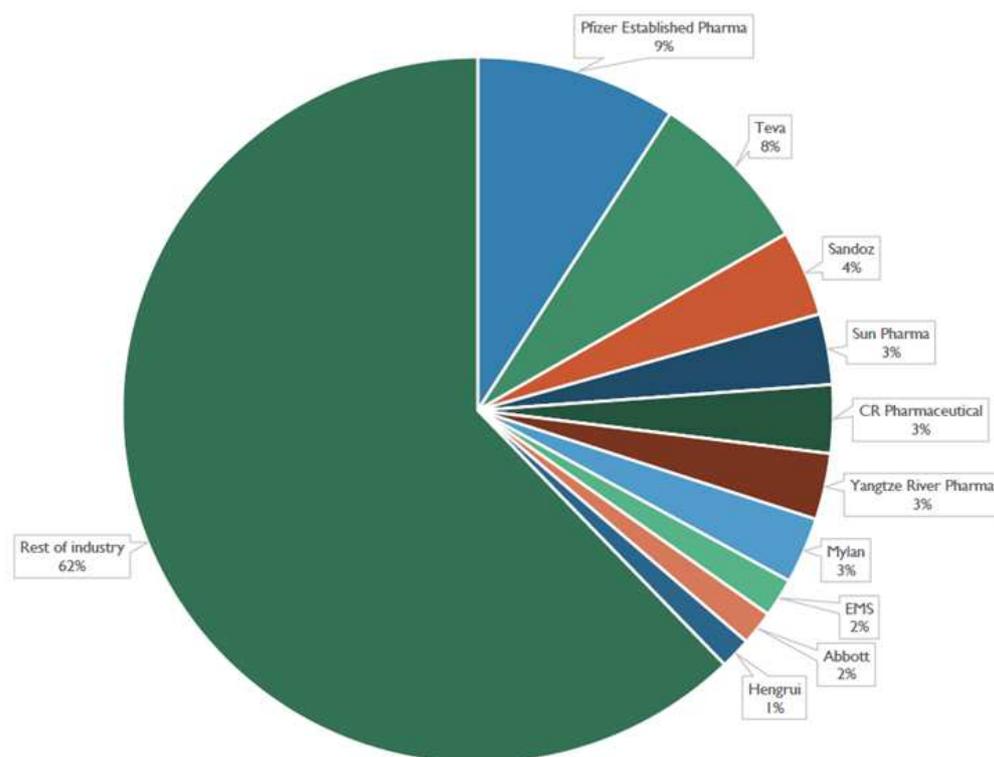
#### **A] Industrie : marché mondial et national**

En 2016 le chiffre d'affaire du médicament s'élève à 882 milliards d'euros au niveau mondial. Environ 30% correspond aux génériques et aux biosimilaires [29]. Les dix plus grosses firmes du médicament générique se partagent alors 40% du marché mondial, avec en 1<sup>ère</sup> place Pfizer l'américain (avec 9%), en 2<sup>ème</sup> place l'Israélien Teva (avec 8%), et en 3<sup>ème</sup> place Sandoz le suisse (avec 4%) [30]. Seules les trois compagnies citées précédemment ont réellement une dimension internationale, les autres commercialisent généralement leurs produits à une échelle régionale mais en bénéficiant d'un marché important grâce à une forte population

(comme par exemple les entreprises CRPharma et YangtzeRiver, géants de l'industrie générique chinoise mais peu présents dans d'autres pays).

**Figure 12 : La répartition du marché des génériques parmi 10 premières firmes mondiale**

(Generic Pharmaceutical Industry Yearbook. Torrey partners . GPhA Conference Edition, February 2016. P7)



This chart shows the enterprise value (or imputed value for private players) of each company as opposed to the total value of companies in the generic sector as of Feb 15, 2016.

Parmi les 25 premiers génériqueurs au niveau mondial, dix d'entre eux sont répartis entre seulement deux pays : l'Inde et la Chine. (Annexe 1)

Les Etats-Unis représentent actuellement la plus grande part du marché mondial du médicament, avec 47% du marché en 2016 et un taux de prescription des génériques de près de 90%, loin devant les autres pays matures (France, Allemagne, Italie, Japon...).

En 2013 ils représentaient également le 1<sup>er</sup> marché du médicament générique avec 60 milliards d'euros, la Chine était alors le second marché des génériques avec un marché de 20 milliards d'euros.

Dans les années à venir, le marché des médicaments génériques devrait continuer d'augmenter avec l'arrivée de nouvelles molécules dans le domaine publique, mais aussi grâce

aux politiques de promotion du médicament générique des pays développés. En effet pour ces pays, les médicaments génériques représentent un moyen de réduction et de maîtrise des dépenses de santé, et par là-même une façon d'assurer la pérennité des systèmes de santé mis en place.

De plus, avec l'augmentation de la population mondiale dans les années à venir, on estime que 60% de cette population vivra en Asie et 36% rien qu'en Inde et en Chine d'ici 2026 [31]. Nombre de pays en voie de développement devront faire face à des dépenses de santé croissantes en raison du vieillissement de leur population qui est une conséquence directe de l'augmentation du niveau de vie. Les pathologies concernées sont entre autres : les pathologies cardiovasculaires, les maladies neurodégénératives et les cancers. On peut supposer que ces pays connaîtront alors un essor de leur consommation en médicaments, et que les génériques, de par leur intérêt économique, seront plébiscités par les autorités gérant la prise en charge des soins de santé.

Un remaniement du marché mondial des médicaments génériques mais aussi de leur production avec un déplacement vers des pays émergents comme l'Inde, la Chine ou encore le Brésil est ainsi à envisager à moyen terme.

## **B] LA FRANCE : INTERETS ET POLITIQUES D'ECONOMIE DE SANTE :**

### **a) L'industrie du médicament générique en France :**

L'industrie du médicament générique permettait en 2013 l'emploi de 12 000 personnes au niveau national et la fabrication de 55% des médicaments génériques consommés par les français (sachant que 41 % des 45% restant proviennent d'autres pays de l'UE). [32]

### **Figure n°13 : Répartition des sites de production des médicaments génériques en France en 2013**

(GEMME 2016 . « Le marché du médicament générique et biosimilaire en France »)



La France, représente 3,5% du marché pharmaceutique mondial soit 53 milliard d'euros ; elle est de ce fait le 2ème marché au niveau européen après l'Allemagne [33]. Dans l'Hexagone, les médicaments génériques représentent 3,4 milliards d'euros de chiffre d'affaire, soit seulement 33 % du volume (843 millions de boîtes) et 19 % de la valeur du marché pharmaceutique remboursable. Ces valeurs restent relativement faibles comparativement à celles de l'Allemagne, des Etats-Unis, du Royaume-Uni et des Pays-bas où le taux de pénétration des génériques est supérieur à 70% [34]. En effet, en France seules 43 % des prescriptions se font dans le répertoire (environ deux fois moins qu'en Allemagne et au Royaume-Uni).

Ce retard peut s'expliquer partiellement par le fait que la politique française de développement du générique est principalement basée autour du pharmacien, alors que dans d'autres pays les médecins sont des acteurs clefs de la promotion du générique. Cet engagement des prescripteurs se faisant contre une rémunération, qui constitue une part non négligeable de leurs revenus.

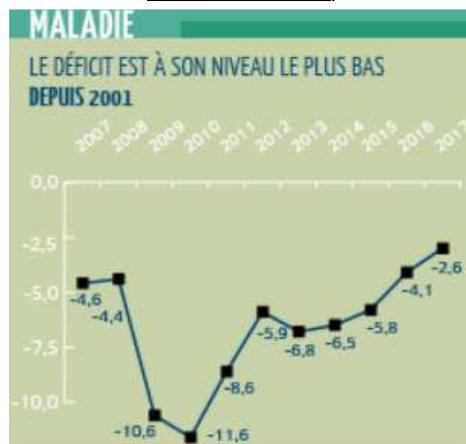
Le manque de confiance d'une partie des Français envers les médicaments génériques amplifie ce phénomène de retard.

#### **b) Intérêts de l'Etat pour les médicaments génériques :**

En 2016, le déficit total de la sécurité sociale se montait à 3,4 milliards d'euros. Les différentes lois de financement annuelles de la Sécurité sociale ont eu pour but d'instaurer et planifier un certain équilibre entre les dépenses et recettes de l'Assurance maladie afin de soulager et préserver notre système de protection sociale. Les différentes actions mises en place concernant la branche maladie ont été : la baisse du prix des médicaments et la promotion des génériques, la limitation des hospitalisations en développant les soins ambulatoires, et la réduction des remboursements de certains spécialistes tels les radiologues. Grâce à ces mesures, et d'après les prévisions du gouvernement [35], le déficit de la branche maladie devrait atteindre -2,6 milliards d'euros en 2017, ce qui représente son taux le plus bas depuis 2001. Pour rappel son taux s'élevait à -8,6 milliards en 2011.

**Figure n° 14 : « 2017 la fin du trou de la sécurité sociale. Maladie le déficit est à son niveau le plus bas depuis 2001 »**

(<http://social-sante.gouv.fr/archives/archives-presse/archives-brevs/article/securite-sociale-fin-du-deficit-en-2017>)

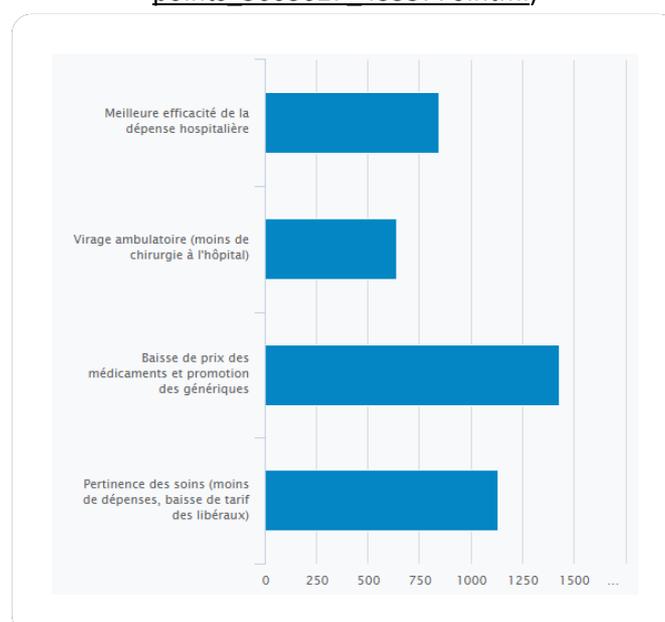


Les médicaments génériques ont permis de réaliser environ 19,4 milliards d'euros d'économies entre 2000 et 2014 [36], dont 1,9 milliard d'euros pour la seule année 2014 selon le GEMME.

Aujourd'hui, une boîte sur quatre est un générique. Cependant, la pénétration des médicaments génériques restant modérée, cette manne d'économies n'a pas encore été exploitée à ses pleines capacités. Le gouvernement prévoit en effet d'importantes économies sur le secteur médicament, et compte entre autres sur les médicaments génériques pour parvenir à ses fins.

**Figure n°15 : « Les pistes du gouvernement pour réduire le déficit de la branche maladie de la Sécurité Sociale en 2017 »**

([http://www.lemonde.fr/les-decodeurs/article/2016/09/26/la-reduction-du-trou-de-la-secu-en-trois-points\\_5003627\\_4355770.html](http://www.lemonde.fr/les-decodeurs/article/2016/09/26/la-reduction-du-trou-de-la-secu-en-trois-points_5003627_4355770.html))



On considère que l'arrivée dans le domaine public de plusieurs molécules (la rosuvastatine CRESTOR® ou encore l'urapidil EUPRESSYL®/MEDIATENSYL® par exemple), et le développement de la rémunération à la performance des médecins devraient soutenir le marché du médicament générique pour les 3 prochaines années. Ceci associé à la campagne de communication nationale auprès du grand public en 2016 et à la mise en place de nouveaux Tarifs Forfaitaires de Responsabilité devrait permettre une augmentation de la substitution dont l'objectif a été fixé à 86% pour 2017. Sachant qu'une augmentation de 5 points de la prescription dans le répertoire, représenterait une économie de 350 millions d'euros, l'atteinte des nouveaux objectifs de substitution représente un potentiel d'économies substantielles pour l'Etat.

### **C] Les intérêts du prescripteur : primes et sanctions économiques :**

L'accord du 5 juin 2002 entre l'Assurance maladie et les trois syndicats nationaux de médecins (Confédération des Syndicats Médicaux Français, Syndicat des Médecins Libéraux et Médecins Généralistes France) instaure une revalorisation de l'honoraire. Il passe de 18,50 euros à 20 euros en contrepartie de l'engagement des médecins à rédiger 25% des lignes de leurs prescriptions en DCI. Cependant cet objectif n'est jamais atteint et stagne aux alentours de 12%. Puis la loi du 17 décembre 2008 de financement de la sécurité sociale pour 2009[37] rend obligatoire la prescription en DCI pour les spécialités figurant au répertoire des génériques. Malgré cela les taux de prescription ne dépassent toujours pas les 13%, avec un taux de 12,2 % au printemps 2012 [38].

L'Etat cherche donc à mettre en place un système d'incitations des médecins à la prescription de génériques par le biais de mesures positives (primes) ou négatives (sanctions financières) à leur encontre en fonction de la situation.

Afin de promouvoir la prescription de médicaments génériques, l'Assurance Maladie lance en juin 2009 le Contrat d'Amélioration des Pratiques Individuelles (CAPI) [39]. Ne concernant que les médecins signataires, il met en place une rémunération sur objectifs de santé publique qui comprend des indicateurs de coût-efficacité de la prescription. Les médecins étant alors incités à prescrire des molécules inscrites au répertoire des génériques.

La convention de 2011 a par la suite généralisé la Rémunération sur Objectifs de Santé Publique (ROSP) à l'ensemble des médecins libéraux. Elle s'organise actuellement autour de trois axes : le suivi des pathologies chroniques, la prévention, et l'efficacité des prescriptions. Jusqu'en 2016, cette rémunération prenait également en compte l'organisation du cabinet et les tâches administratives. Si l'ensemble des critères d'efficacité sont remplis le médecin peut toucher jusqu'à 2800 euros à l'année.

Cependant, la mise en place de la ROSP n'est pas la seule mesure mise en place pour promouvoir la prescription des médicaments génériques. En effet, les prescriptions des médecins sont soumises au contrôle de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie. En cas d'usage jugé abusif de la mention « non substituable », ce contrôle peut aboutir à la mise en œuvre de la procédure prévue à l'article R. 315-1-2 du code de la sécurité sociale. Au terme de cette procédure, la caisse « notifie au professionnel de santé les griefs retenus à son encontre par lettre recommandée avec demande d'avis de réception ». Le médecin a alors un mois pour être entendu et justifier de ses prescriptions. Si la caisse juge que ses motifs ne sont pas légitimes, le médecin doit alors régler une pénalité dont le montant maximal est égal à la moitié du surcoût généré par ses prescriptions [40].

Figure n°16 : Les différents indicateurs de la ROSP en 2016

(<http://solutionsmedicales.fr/gerer-un-cabinet/le-paiement-a-la-performance-p4p-ou-rosp>)

THEME	INDICATEURS	POINTS
INDICATEURS D'ORGANISATION DU CABINET	Tenue du dossier médical informatisé avec saisie de données cliniques permettant le suivi individuel et de patientèle	75
	Utilisation d'un logiciel d'aide à la prescription certifiée	50
	Informatisation permettant de télétransmettre et d'utiliser des téléservices	75
	Volet annuel de synthèse par le médecin traitant du dossier médical informatisé	150
	Affichage dans le cabinet et sur le site ameli.fr des horaires de consultation et des modalités d'organisation du cabinet, notamment pour l'accès adapté des patients	50
<b>TOTAL</b>		<b>400</b>
INDICATEURS DE SUIVI DES PATHOLOGIES CHRONIQUES	Nombre de dosages de l'HbA1c	30
	Résultats du dosage de l'HbA1c < à 8,5 %	15
	Résultats du dosage de l'HbA1c < à 7,5 %	25
	Résultats du dosage de LDL < 1,5 g/l	10
	Résultats du dosage de LDL < 1,3 g/l	25
	Surveillance ophtalmologique (fond d'œil)	35
	Prévention cardio-vasculaire des patients à haut risque par une statine	35
	Prévention cardio-vasculaire des patients à haut risque par l'aspirine à faible dose	35
	Résultats de la mesure de la pression artérielle	35
<b>TOTAL</b>		<b>250</b>
INDICATEURS DE PREVENTION ET DE SANTÉ PUBLIQUE	Vaccination antigrippale des 65 ans et plus	20
	Vaccination antigrippale de 16 à 64 ans en ALD	20
	Dépistage du cancer du sein	35
	Vasodilatateurs	35
	Benzodiazépines à demi-vie longue	35
	Durée de la prescription des benzodiazépines	35
	Dépistage du cancer de l'utérus	35
Usage perlimet de l'antibiothérapie	35	
<b>TOTAL</b>		<b>260</b>
INDICATEURS D'EFFICACIE	Prescriptions dans le répertoire d'Antibiotiques	60
	Prescriptions dans le répertoire d'IPP (inhibiteurs de la pompe à protons)	60
	Prescriptions dans le répertoire de Statines	60
	Prescriptions dans le répertoire d'Antihypertenseurs	55
	Prescriptions dans le répertoire d'Antiopresseurs	55
	Ratio lesord/mesurage	55
Nombre de patients MI traités par aspirine à faible dosage, rapporté à l'ensemble des patients MI traités par antiagrégants plaquettaires	55	
<b>TOTAL</b>		<b>400</b>

Les différents indicateurs concernant les médicaments génériques

Nombre de points accordés par indicateurs (sachant que la valeur du point est fixée à 7 euros)

## **D] Le dispensateur : la pharmacie d'officine :**

### **a) Intérêt économique de la substitution : un impact direct sur la marge :**

Le pharmacien est rémunéré, lors de la délivrance d'une ordonnance dont les produits prescrits sont pris en charge, par la sécurité sociale. Un honoraire de dispensation d'une valeur de 1,02 euro par unité délivrée ainsi qu'une partie calculée en pourcentage dégressif à partir du prix *ex factory* du médicament, avec un maximum de rémunération fixé à 100 euros par unité de conditionnement [41], lui sont attribués. A cela s'ajoute un honoraire de dispensation complexe si l'ordonnance comporte plus de 5 spécialités différentes qui sont effectivement délivrées.

Le pharmacien est incité financièrement à la substitution par plusieurs biais :

Bien que le prix du médicament générique soit généralement inférieur à celui de son princeps, le pharmacien bénéficie lors de sa délivrance d'une rémunération identique à celle de l'original (pour les génériques hors TFR). La partie de la rémunération, calculée en fonction du prix du médicament, l'est sur la base du prix princeps et non sur celle du générique. Le pharmacien peut également, en cas d'achat directement auprès du laboratoire génériqueur, gober la marge du grossiste. Il profite aussi de remises, ristournes et avantages commerciaux pouvant atteindre, en fonction des accords négociés, jusqu'à 40% du Prix Fabricant Hors Taxe (PFHT) sur les médicaments génériques [42] quand celles pour les originaux plafonnent légalement à 2,5%.

La mise en place d'un TFR en cas de substitution jugée insuffisante constitue également une motivation à la substitution étant donné que lors de la délivrance du générique d'une de ces molécules sous TFR, le calcul de la marge se fera sur le prix du générique et non plus celui du princeps.

### **b) Les objectifs de substitution : ROSP et sanctions :**

Les pharmaciens, à l'instar des médecins, peuvent bénéficier d'une ROSP. Cette dernière étant articulée autour de 3 axes indépendants : le suivi des patients chroniques avec les entretiens pharmaceutiques (pour l'asthme, les AVK et les anticoagulants oraux directs), la transmission des numéros RPPS des prescripteurs hospitaliers, et des objectifs de substitution. L'objectif de substitution fixé aux pharmacies par l'Assurance maladie pour 2017 reste identique à celui de 2016, il est ainsi fixé à 86%.

Les taux de substitution sont évalués sur 27 molécules [43], un 28ème indicateur venant s'ajouter qui correspond à la progression de la substitution réalisée par l'officine sur le reste du répertoire. Cette partie de la ROSP peut être majorée en fonction de la stabilité de la délivrance aux patients de plus de 75 ans : +10% si stabilité > 90%, +20% si stabilité > 95%

L'Etat fixe donc des objectifs de substitution annuels au pharmacien, ouvrant droit à une ROSP. Cependant le pharmacien peut-il décider de ne pas tenir compte de ces objectifs en faisant une croix sur cette prime ? Pas vraiment. En effet, l'Assurance maladie peut engager une procédure conventionnelle à l'encontre des pharmacies qui ne respectent pas le dispositif « tiers payant contre génériques ». En ce cas la pharmacie concernée sera déconventionnée pour une durée déterminée et ne pourra donc plus offrir le tiers payant à ses patients. Le seuil de substitution à partir duquel cette sanction est applicable est passé à 70 %. [44]

De plus, en cas de contrôle des lots de dossiers télétransmis aux caisses primaires par les pharmacies, la délivrance d'un médicament princeps dont le prix est supérieur à celui de ses génériques en l'absence de mention « non substituable » du prescripteur peut entraîner un rejet du lot télétransmis par l'assurance maladie. A charge aux pharmaciens de modifier le ou les dossiers concernés et de transmettre de nouveau le lot précédemment rejeté. Outre une perte de temps, ceci implique une perte de gains puisque généralement le pharmacien ne tarifera pas le princeps de façon rétroactive au patient. De plus les prix de certains produits facturés peuvent avoir baissé entre le moment de leur primo facturation et la validation définitive de la facturation par la caisse primaire, ce qui entraînera également une perte pour l'officine.

### **c) Le patient : tiers payant contre générique et TFR :**

#### **Le dispositif tiers payant contre générique :**

En 2007, en application de la convention signée entre l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM) et les représentants des syndicats des pharmaciens, et dans une logique de promotion du médicament générique, le dispositif « Tiers payant contre générique » est devenu obligatoire en pharmacie d'officine. Ainsi le pharmacien n'est plus autorisé à faire bénéficier du tiers payant les patients refusant la substitution en l'absence de la mention « non substituable » sur leur ordonnance. Ces derniers doivent alors avancer les frais pour obtenir le princeps. Ils seront tout de même remboursés ultérieurement par leurs caisses primaires et secondaires, après envoi de la feuille de soins papier donnée lors de la dispensation.

#### **Le Tarif Forfaitaire de Responsabilité :**

La loi de financement de la sécurité sociale a introduit le principe du tarif forfaitaire de responsabilité (TFR) [45]. Appliqué aux groupes de génériques dont la pénétration est jugée insuffisante, il autorise le Comité Économique des produits de Santé (CEPS) à définir un prix de remboursement unique pour chacun de ces groupes. Ainsi le princeps sera remboursé de façon identique à ses génériques, mais son prix restant plus élevé, la différence restera à charge des patients refusant la substitution. Cette mesure vise à responsabiliser les patients en leur faisant porter le surcoût dû à leur mode de consommation.

Le TFR sera appliqué si le taux de substitution est inférieur à :

- 60% de substitutions après 12 mois de commercialisation,
- 65% de substitutions après 18 mois de commercialisation,
- 70% de substitutions après 24 mois de commercialisation,
- 80% de substitutions après 36 mois de commercialisation.

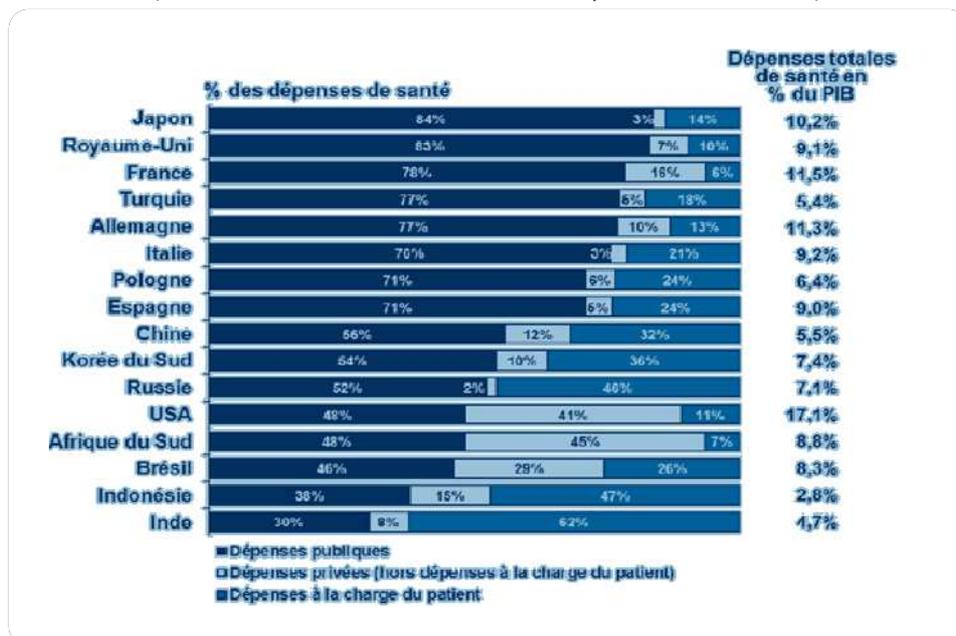
## 4) LE MEDICAMENT GENERIQUE A L'ETRANGER :

En France chaque personne, qu'elle travaille ou non, est affiliée à une caisse primaire d'assurance maladie. Les mutuelles payantes permettent de compléter la prise en charge des soins de santé. En cas de revenus jugés trop faibles pour régler les cotisations d'une mutuelle, les patients peuvent également bénéficier de l'ACS (Aide au paiement d'une Complémentaire Santé) ou encore de la CMU (Couverture Maladie Universelle). Les soins liés à certaines pathologies appelées Affections Longues Durées (ALD), telles que Alzheimer, les cancers, ou encore le diabète de type 1, sont pris en charge à 100% à condition que le médecin traitant en fasse la demande et que la caisse primaire d'assurance maladie l'accepte.

La France est un des pays où les patients ont le moins besoin de prendre leurs propres frais de santé à leur charge grâce au système de santé en place.

**Figure n° 17 : « Part des dépenses publiques, privées et individuelles dans les dépenses totales de santé ».**

(Source : base de données de la banque mondiale 2014)



En Europe presque tous les pays possèdent un système de santé universel. Dans un contexte de récession économique, la maîtrise des frais qui y sont associés s'avère nécessaire pour les états concernés. Le médicament générique est un des moyens d'y parvenir. Cependant, la pénétration du médicament générique reste intimement liée aux diverses politiques de Santé et de prise en charge des soins de chaque pays. Il existe 4 grandes façons pour les Etats de favoriser l'utilisation des médicaments génériques : faciliter leur accès au marché par la simplification des demandes et dossiers d'AMM, autoriser la substitution par le pharmacien et l'y inciter par diverses mesures, encourager leur prescription par les médecins ou promouvoir leur acceptation par les patients. Les différents pays européens n'ont pas tous choisi d'utiliser les mêmes leviers de promotion du générique.

On observe par exemple que :

- La substitution par le pharmacien est obligatoire chez 11 d'entre eux, et autorisée mais non impérative chez 14 d'entre et interdite dans 5 pays. [46]
- La majorité des gouvernements (à l'exception du Danemark, de l'Allemagne et du Royaume-Uni) a opté pour une politique de fixation des prix, imposant ainsi un plafonnement du prix des génériques.
- La prescription en DCI n'est pas toujours obligatoire.

Nous observerons donc le mode de fonctionnement de nos voisins directs l'Allemagne, le Royaume-Uni et l'Italie.

### A] Le modèle allemand :

En Allemagne, le prix des médicaments est directement fixé par les laboratoires, et le remboursement est systématique pour les médicaments soumis à prescription, sauf pour quelques produits désignés inscrits sur une liste négative. Il n'existe pas de plafond de remboursement pour les médicaments jugés innovants, pour les autres il existe un prix de référence. Les médicaments sont assemblés en groupes de molécules comparables et interchangeables, d'efficacité et de sécurité jugées équivalentes, les « jumbo groups », pour lesquels un prix de référence est fixé. Ce système est un peu l'équivalent de notre répertoire des génériques dans une version beaucoup plus souple. Ainsi si le produit délivré est plus cher que le prix de référence, le patient aura à charge de régler la différence. A cela s'ajoute le copaiement d'une valeur équivalente à 10% du prix du médicament avec un minimum de 5€ et un maximum de 10€ par boîte. Le patient pouvant être dispensé du copaiement s'il accepte la délivrance d'un médicament dont le prix est inférieur d'au moins 30% du prix de référence.

Chaque médecin se voit également attribuer un volume cible de prescriptions, correspondant à un budget par spécialité, en fonction des chiffres de l'année précédente. En cas de dépassement de plus de 15% du budget, le médecin devra se justifier auprès des

autorités. En cas de dépassement de plus de 25%, il devra rembourser le surcoût de ses prescriptions, avec pour seuil de base 115% de son budget.

Le système allemand de promotion du médicament générique est principalement axé sur la responsabilisation des médecins et l'intérêt financier des patients. Cela semble particulièrement efficace puisque le taux de pénétration du médicament générique était de 81 % en 2014. [47]

## **B] Le modèle anglais :**

Au Royaume-Uni les médicaments sont divisés en 3 catégories : les médicaments à prescription obligatoire (disponibles uniquement en pharmacie), les médicaments à prescription facultative mais disponibles uniquement en pharmacie, et les médicaments disponibles dans le circuit ordinaire de distribution. Seuls ceux dont le rapport coût/prescription est jugé favorable sont remboursables.

Le système de régulation du prix du médicament est divisé en deux parties distinctes : la régulation du prix des médicaments de marques et la régulation du prix des médicaments génériques. Le Pharmaceutical Price Regulation System (PPRS) est le système de régulation des médicaments originaux. Il fonctionne selon le principe suivant : le PPRS établit un contrôle des profits réalisés par le laboratoire, avec la mise en place d'un plafond à ne pas dépasser sous peine de renégociation des prix à la baisse par l'Etat. Il met aussi en place un plancher en deçà duquel le laboratoire est autorisé à revoir ses prix à la hausse. Les laboratoires restent libres de fixer le prix de leurs produits innovants. En contrepartie des baisses de prix sont programmées à intervalles réguliers. Leur taux est fixé pour l'enveloppe globale de chaque laboratoire.

Le National Health Service Drug Tariff correspond au système de régulation des médicaments génériques. Il détermine de façon trimestrielle un prix moyen, basé sur la moyenne des prix fabricants du marché, en fonction duquel est déterminé le prix de remboursement. Ce prix est toujours un peu plus élevé que le prix de vente fabricant d'une spécialité ; à charge du pharmacien de négocier des prix lui permettant d'obtenir des marges suffisantes. En cas de dépassement d'un certain seuil de bénéfices des pharmacies au niveau national, le prix sera réévalué l'année suivante.

Le service national de santé ou « National Health Service » (NHS) est l'organisme chargé de la gestion du système de santé publique. Il assure à tous les résidents du Royaume-Uni l'accès gratuit aux soins, à l'exclusion des soins dentaires et optiques. Le NHS délègue au niveau local aux groupements de soins primaires ou « Primary Care Trust » (PCT), qui sont donc des entités de gestion regroupant médecins généralistes, infirmières, représentants de services sociaux, et patients. Chaque PCT assure la prise en charge d'environ 500 000 patients

et se voit attribuer pour cela un budget annuel par la NHS. Cette enveloppe budgétaire est ensuite répartie entre les différents acteurs de santé adhérant au PCT.

Les médecins généralistes exerçant dans le secteur public ont obligation de s'inscrire auprès de l'un de ces groupements ; lequel leur fixera un budget annuel pour leurs prescriptions. Les médecins sont financièrement incités à choisir les solutions plus économiques, grâce à l'obtention de primes en cas de respect des budgets d'une part, et grâce à l'obtention d'avantages financiers (intéressement) en cas d'atteinte des objectifs de prescriptions dans le répertoire d'autre part. Cela favorise donc l'écriture des ordonnances en DCI. Les médecins sont les principaux prescripteurs mais les dentistes, certaines infirmières et les pharmaciens (depuis 2006) sont également autorisés à prescrire. La prescription se fait majoritairement en DCI, ce qui permet alors au pharmacien de délivrer au choix le princeps ou un générique. Cependant le pharmacien ne dispose pas du droit de substitution et devra obligatoirement délivrer la spécialité de marque si celle-ci est mentionnée sous son nom fantaisie.

Le patient, lui doit assurer une participation en réglant un « ticket modérateur », pour chaque spécialité qui lui est délivrée. Cependant certaines catégories de patients en sont exemptées comme les enfants, les femmes enceintes ou encore les étudiants de moins de 19 ans.

Avec un taux de pénétration de 84,3% en 2014 [48], on peut considérer que le système anglais de promotion du médicament générique, particulièrement axé sur l'implication des prescripteurs et des pharmaciens, a fait ses preuves.

### **C] Le modèle italien :**

En Italie, le prix de médicaments remboursés sur prescription est fixé par l'Etat. Pour être remboursable le médicament doit être inscrit par le ministre de la santé sur la liste des spécialités dites « de classe A ». [49] Ces médicaments traitent les pathologies graves ou chroniques. Il existe deux autres classes de médicaments, la classe C et la classe H, mais elles ne sont pas prises en charge par le système de santé publique.

La prescription en DCI est obligatoire mais le médecin, peut s'il le souhaite, y accoler un nom de marque. Il existe un contrôle des prescriptions qui n'est cependant pas toujours effectué (car difficile à mettre en œuvre).

Le pharmacien dispose du droit de substitution si le médecin ne s'y oppose pas expressément et que le patient l'accepte. Il bénéficie alors d'une marge additionnelle de 8% qu'il partagera avec le grossiste.

Le patient règle pour chaque boîte une somme fixe le « ticket régional », avec cependant une dépense totale plafonnée pour chaque ordonnance. Le patient peut refuser les médicaments

génériques, mais si le princeps possède un prix plus élevé que le prix de référence fixé, il devra alors régler le surcoût induit (en plus du ticket régional).

Avec un taux de pénétration de 21% en 2014 [50], le modèle italien semble peu efficace dans son système de promotion du générique.

Les médicaments issus de la synthèse chimique sont majoritaires dans notre pharmacopée. Cependant, les médicaments d'origine biologique occupent une place de plus en plus importante de l'arsenal thérapeutique, engendrant l'apparition d'un nouveau type de médicaments : les biosimilaires.

## III ] LES MEDICAMENTS BIOSIMILAIRES

Avec environ 200 spécialités commercialisées en 2016 et une part du pipeline pharmaceutique de 30% (soit environ 900 produits en cours de développement [51]), les médicaments biologiques occupent une part croissante au sein du marché pharmaceutique.

Ces médicaments, à l'instar des médicaments d'origine chimique, sont eux aussi soumis au principe de la propriété intellectuelle et destinés à voir leurs brevets chuter. Des copies de ces spécialités peuvent alors apparaître : les biosimilaires.

Afin de bien comprendre sont que sont les biosimilaires, nous expliquerons tout d'abord ce que sont les biomédicaments et comment ils sont produits. Nous aborderons ensuite les médicaments biosimilaires : la façon dont ils sont définis et leur réglementation (tant au niveau qualité, qu'au niveau de la construction de leur dossier d'AMM ou de leur utilisation).

### 1) LES MEDICAMENTS BIOLOGIQUES :

#### A ] Histoire du médicament biologique :

Depuis un peu plus d'un siècle, les médicaments biologiques font partie de notre arsenal thérapeutique et ont révolutionné la prise en charge de certaines pathologies.

Les premiers apparus sont les vaccins, avec en 1885, le vaccin contre la rage mis au point par Louis Pasteur.

Les vaccins permettent la prévention de certaines infections grâce à l'immunisation active qu'ils induisent lors de leur injection chez un patient. Ils sont classés en différentes catégories en fonction de leur nature. On recense ainsi des vaccins vivants atténués (comme celui de la varicelle), des vaccins inactivés (comme celui de la peste), des vaccins à base de toxines inactivées (comme celui pour le tétanos), ou encore des vaccins recombinants contenant un antigène de synthèse caractéristique du pathogène (comme le vaccin pour l'hépatite B).

Puis la découverte de la pénicilline en 1928, par Alexander Fleming, marque une révolution dans le traitement des infections bactériennes. Sa production à grande échelle, considérée comme vitale durant la 2<sup>ème</sup> guerre, nécessite un fort investissement de recherche et développement de la part des firmes pharmaceutiques américaines à l'époque. En effet, la souche *Penicillium notatum* initialement utilisée n'a qu'un faible rendement, très insuffisant pour une production à grande échelle. Le développement de nouvelles techniques comme des techniques d'extraction ainsi que la sélection d'une souche facilement cultivable et possédant une plus grande capacité de synthèse s'avèrent donc primordiales. Des recherches sont menées en ce sens et finalement la souche *Penicillium chrysogenum*, d'un rendement 200 fois supérieur à celui de *Penicillium notatum*, est découverte. La production de pénicilline en grandes quantités requiert également la création de techniques de purification et de lyophilisation à l'échelle industrielle.

Vient ensuite la découverte de la structure de l'ADN, par Watson et Crick en 1953, qui est une étape essentielle dans l'histoire des biosciences. Elle permet en effet d'expliquer de quelle manière l'ADN est dupliqué. Ces informations permettront plus tard d'appréhender le mode de transmission de l'information génétique et les processus selon lesquels les informations contenues dans un gène aboutissent à la synthèse d'une protéine.

En 1978 grâce à la technique de l'ADN recombinant Herbert Boyer et son équipe créent la première insuline de synthèse. Cette technique permet de s'affranchir des techniques traditionnelles d'obtention des protéines utilisées en substitut dans un but thérapeutique : il n'est donc plus besoin d'utiliser des produits d'origine animale comme l'insuline de porc, ou issus de cadavres comme pour l'hormone de croissance. Ceci permet une réduction considérable du risque de contamination des produits, une amélioration de la tolérance, mais aussi une augmentation des capacités de production de ces protéines.

De plus, grâce à la technique de l'ADN recombinant, des molécules jusque-là produites en trop petites quantités pour que leur intérêt soit évalué, peuvent être synthétisées en grandes quantités et ainsi être étudiées ; certaines devenant même le principe actif de spécialités (comme les interférons ou l'érythropoïétine).

Cette méthode de synthèse des protéines sert également à la création de nouveaux vaccins : comme par exemple le vaccin contre le papillomavirus constitué de protéines d'enveloppe virale, synthétisées dans des levures, qui une fois réassemblées créent une particule pseudo virale analogue au virus lui-même et induisent une réaction immunitaire contre ce dernier.

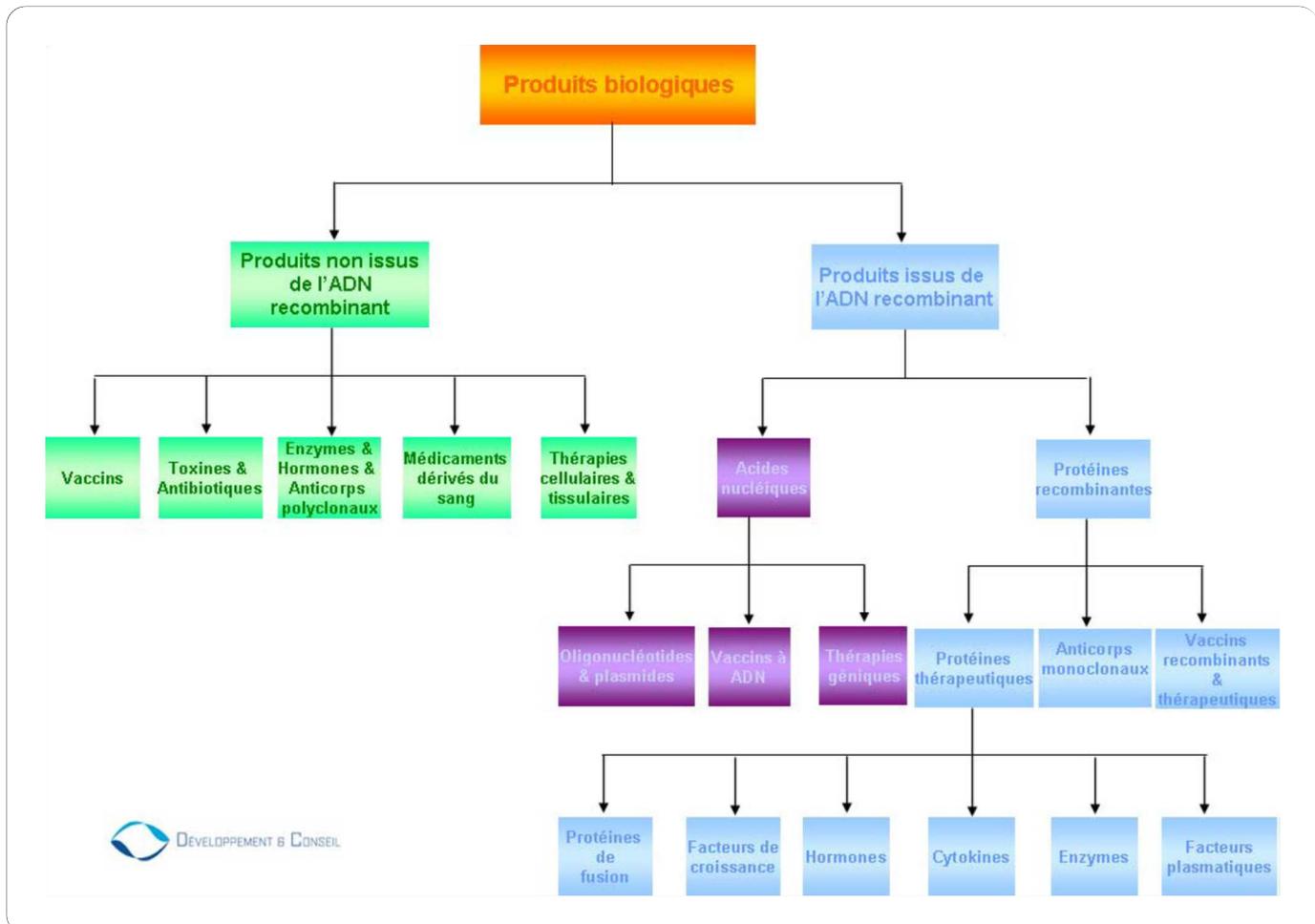
Enfin en 1975, Kohler et Milstein mettent au point la technique de l'hybridome qui permet la synthèse d'anticorps monoclonaux en grandes quantités. Les anticorps monoclonaux agissent par neutralisation des pathogènes en se fixant dessus, les rendant ainsi incapables d'atteindre leur cible et provoquant leur reconnaissance par le système immunitaire chargé de les éliminer. Ils peuvent également interagir avec certaines protéines impliquées dans des processus pathologiques en se liant à leurs récepteurs, empêchant ainsi la protéine de jouer son rôle. L'utilisation d'anticorps monoclonaux a permis d'améliorer le traitement d'affections pour lesquelles l'arsenal thérapeutique était limité à l'instar de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne, traitée par Eculizumab anticorps dirigé contre la fraction C5 du complément.

On retrouve donc dans la famille des médicaments biologiques différents groupes de produits : des vaccins, des acides nucléiques et des substances d'extraction biologique (hormones, enzymes, protéines plasmatiques, antibiotiques, allergènes), dont certaines sont potentiellement obtenues grâce au génie génétique.

Les médicaments dérivés du sang et du plasma, les produits de thérapie génique ou cellulaire appartiennent également aux médicaments biologiques. Cependant les médicaments dérivés du sang et du plasma ne peuvent être considérés comme des produits issus des biotechnologies puisqu'ils sont issus de la synthèse naturelle d'organismes humains.

## Figure n°18 : « Classification des produits biologiques »

(Source Leem et Genopole , rapport de synthèse « Bioproduction 2008, Etat des lieux et recommandations pour l'attractivité de la France »)



### B] Généralités :

Le Code de la Santé Publique définit les médicaments biologiques ou « biomédicaments » comme « tout médicament dont la substance active est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physiques, chimiques et biologiques ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle. » [50]

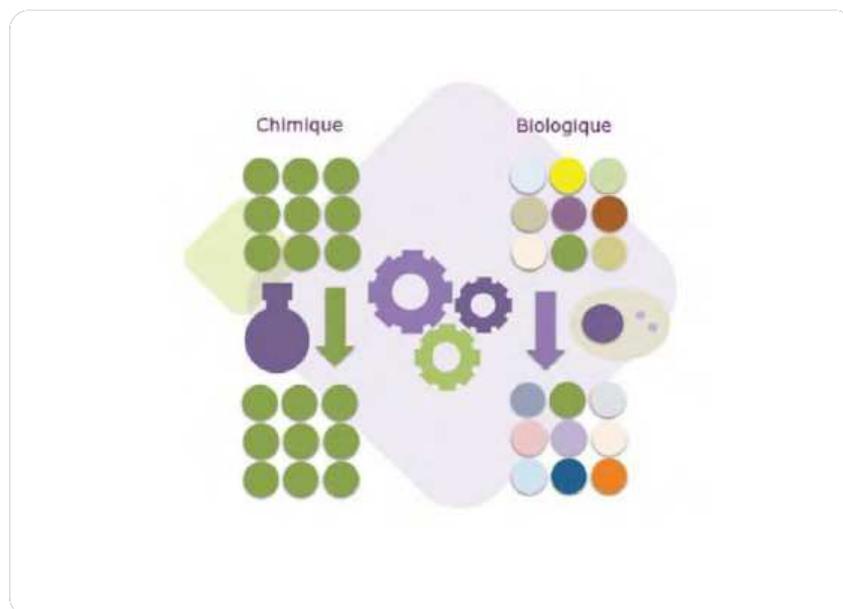
Les médicaments biologiques sont donc des médicaments dont les principes actifs sont des produits d'origine biologique, synthétisés ou composés partiellement par des organismes vivants. Les médicaments issus des biotechnologies excluent les produits obtenus par extraction du sang et du plasma humain mais aussi les produits obtenus par synthèse « naturelle » d'un organisme.

Les médicaments biologiques sont des molécules de grande taille et de structure complexe, autant du point de vue de leur formule chimique que de leur conformation spatiale, ce qui rend leur production par chimie de synthèse particulièrement difficile voire impossible [51].

Du fait de cette complexité, lors de leur fabrication, il est nécessaire d'avoir recours à de nombreuses méthodes d'analyses physico-chimiques et biologiques. Ces dernières permettent de contrôler l'intégrité de la molécule et ainsi s'assurer de la stabilité des critères de qualité et de pureté, définis au préalable, des différents lots de médicaments produits. Cependant les méthodes d'analyses ont des limites, et on ne peut contrôler complètement le profil de ces molécules. De plus, la nature même du médicament biologique est à l'origine d'une certaine variabilité. Il est donc impossible d'assurer une similitude absolue des molécules produites.

**Figure n°19 : Différence d'homogénéité entre les médicaments produits par synthèse de chimique et biologique**

(Source : ANSM, Etats des lieux sur les médicaments biosimilaires 2016)



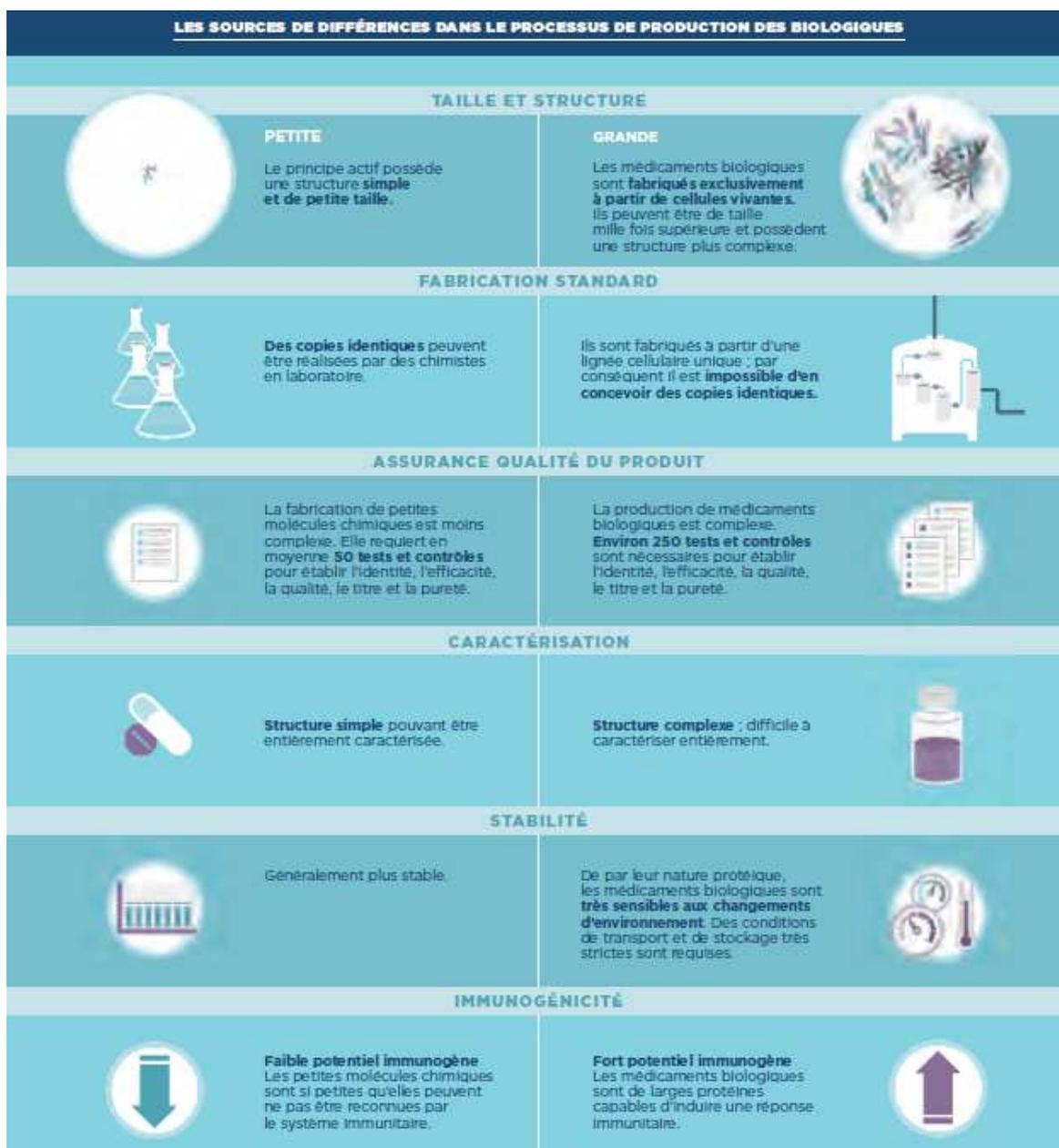
Afin de préserver leur activité et leur innocuité, les principes actifs des médicaments biologiques doivent rester intact et ne pas subir de modifications de leurs propriétés durant les processus de fabrication, de transport et de stockage. Comme pour toute spécialité, la stabilité des chaînes de production est donc essentielle pour assurer la constance de la qualité du produit. Cependant, l'utilisation de système biologiques vivants en tant que source de matière première rend cette stabilité primordiale du fait de leur grande sensibilité à toutes variations de l'environnement extérieur.

Les médicaments biologiques sont donc des molécules complexes, de grandes tailles, difficiles à caractériser et nécessitant de nombreux contrôles. Il existe chez eux une certaine variabilité, partiellement due à leur caractère biologique, mais aussi à leur grande sensibilité aux facteurs environnementaux. De plus leur grande taille les rend plus susceptibles d'être reconnus par le système immunitaire, et leur confère par conséquent un fort potentiel

immunogène. A contrario, les principes actifs issus de la chimie sont de petites molécules stables, reproductibles à l'identique, à faible potentiel immunogène et facilement caractérisables par les méthodes physico-chimiques connues.

**Figure n°20 : En quoi les médicaments biologiques diffèrent-ils des médicaments chimiques ?**

(Source : Rapport 2014 « Les biosimilaires en 15 questions », Claude Lepen)



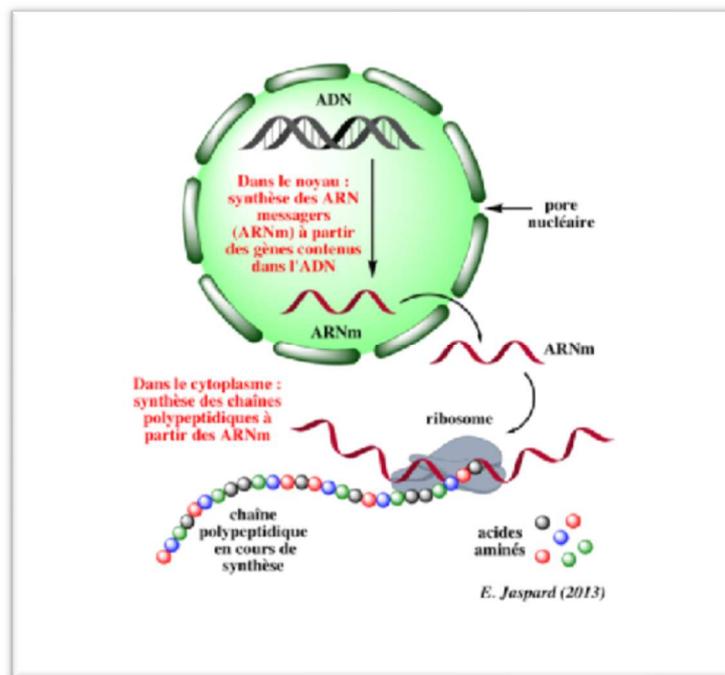
**C] Les techniques de synthèse des médicaments biologiques :**

Comme on a pu le voir précédemment, la synthèse des médicaments biologiques s'articule autour de trois grands axes : la technique de l'ADN recombinant pour la synthèse de protéines, la technique des hybridomes pour la synthèse des protéines, et la synthèse de vaccins (dont le mode de production diffère en fonction de leur nature). Nous allons ici en rappeler les principes.

### a) La technique de l'ADN recombinant :

L'ADN est le support de l'information génétique. Les gènes codants sont transcrits en ARN messenger. Ce dernier est ensuite traduit en séquences d'acides aminés, qui assemblées constituent des protéines. La composition en acides aminés et leur ordre d'assemblage sont caractéristiques de chaque protéine.

**Figure n° 21 : Schéma des étapes de la synthèse des protéines chez les eucaryotes**  
(Source : Université d'Anger, Cours de biochimie « La synthèse des protéines »)



**La technique de l'ADN recombinant** correspond à l'insertion d'un gène ou d'un fragment de gène dans l'ADN d'un organisme vecteur qui effectuera, grâce à sa machinerie cellulaire, la synthèse de la protéine correspondante. L'ADN cible peut être obtenu par synthèse ou à partir de cellules, tissus ou organismes entiers (il est alors nécessaire d'isoler la séquence recherchée). Cette technique se déroule selon le schéma suivant :

Le vecteur d'expression est ouvert par des enzymes, les endonucléases ; puis le gène d'intérêt y est inséré grâce à des DNAligases. Après cela les vecteurs modifiés sont réintroduits dans les organismes producteurs, par mise en présence avec du chlorure de calcium (CaCl<sub>2</sub>), ou par un choc (électrique ou thermique).

Le vecteur d'expression contient, en plus du gène d'intérêt, un gène de résistance (à un antibiotique par exemple).

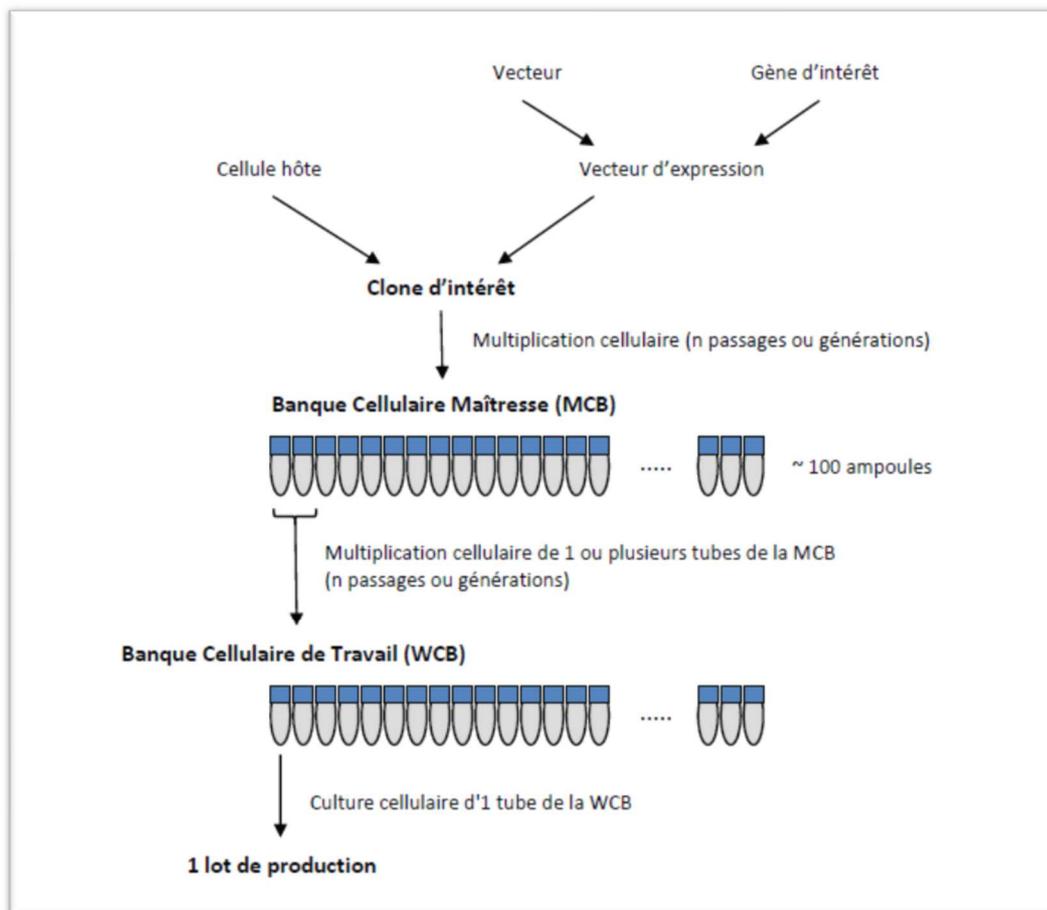
On sélectionne ensuite les souches cellulaires par mise en culture sur un milieu spécifique sélectif, les cellules survivantes étant celles qui ont intégré l'ADN recombinant. Dans l'industrie du médicament, un seul clone sera choisi parmi ces cellules pour ses capacités de production, de croissance et de résistance.

Ce clone est alors mis en culture afin d'obtenir la banque cellulaire maîtresse (MCB), réserve de cellules utilisée comme base pour la création des banques cellulaires de travail (WCB), elles-mêmes utilisées pour la synthèse de la protéine d'intérêt. Ce système permet d'assurer l'homogénéité des souches utilisées grâce à l'utilisation d'une seule lignée cellulaire, et par conséquent d'assurer la reproductibilité de la production de la molécule d'intérêt.

Enfin des cellules issues de la banque cellulaire de travail sont mises en culture et synthétisent la protéine désirée qui sera isolée, purifiée et conditionnée pour sa commercialisation.

### Figure n° 22 : Le système de banque cellulaire

(Source : J-L. Prugnaud, J-H. Trouvin, Les biosimilaires, Springer, 2011. )



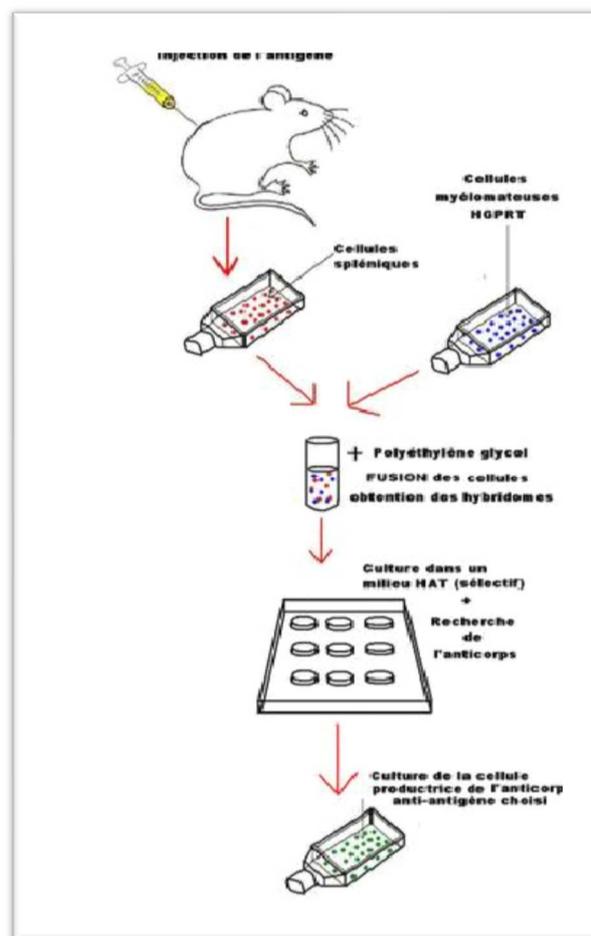
## **b) La production d'anticorps monoclonaux :**

La technique des hybridomes, mise au point en 1975 par César Milstein et Georges Köhler, permet l'obtention d'une grande quantité d'anticorps à faible coût. Elle se déroule selon le schéma suivant :

- On injecte l'antigène d'intérêt à une souris qui s'immunisera au cours des semaines suivantes.
- Puis on prélève la rate de la souris immunisée et l'on sélectionne les plasmocytes sécrétant les anticorps dirigés contre l'antigène choisi.
- On fusionne ensuite la membrane de ces plasmocytes avec celles de cellules myéломateuses, qui sont des cellules de tumeur « immortelles », grâce à l'addition de polyéthylène glycol (PEG). Les cellules obtenues sont appelées hybridomes, elles ont une capacité de multiplication supérieure à la normales et une capacité infinie de production des anticorps spécifiques.

### **Figure n° 23 : La technique de l'hybridome dans la production d'anticorps monoclonaux**

(Source : Biotechnologies, Magniez Frédéric « Les anticorps monoclonaux » 11 Mars 2008)



Cependant, les anticorps obtenus grâce à cette technique sont d'origine murine et entraînent fréquemment des intolérances voir des réactions d'immunisation. Pour pallier à ce problème,

un rapprochement de la composition de ces anticorps de celle des anticorps humains est nécessaire. De nouveaux types d'anticorps sont donc créés :

- les anticorps chimériques, obtenus par greffage des parties constantes d'immunoglobulines humaines sur les parties variables d'un anticorps de souris.
- les anticorps humanisés, produits par fermentation microbienne ou par des souris transgéniques contenant seulement une partie des gènes humains à l'origine des Anticorps. Ils sont potentiellement mieux tolérés dans l'organisme humain.
- des anticorps humains, obtenus à partir de la fusion de plasmocytes humains provenant de donneurs ayant généré une réponse immunitaire envers la cible d'intérêt.

**Figure n° 24 : « Schéma et nomenclature internationale simplifiés des différentes catégories d'anticorps monoclonaux »**

(Source : A.J. Scheen, « Nomenclature internationale des différents types d'anticorps monoclonaux », Rev Med Liège 2009 ; 64 : 5-6 : 244-247)

	Type d'anticorps	Suffixe	% humain	Antigénicité	Quelques exemples
 Souris	Murins	«romab»	0	+++	Muromomab (Orthoclone®) Ibridomomab (Zevalin®)
 Chimère	Chimériques	«ximab»	60-70	+	Infliximab (Remicade®) Rituximab (Mabthera®)
 Humanisé	Humanisés	«zumab»	> 90	± 0	Trastuzumab (Herceptin®) Bévacizumab (Avastin®)
 Humain	Humains	«umab»	100	± 0	Adalimumab (Humira®)

### c) La production de vaccins :

Les vaccins sont des médicaments qui, lors de leur injection, permettent au corps humain de développer une réaction immunitaire envers un agent infectieux choisi. Lors d'une contamination ultérieure par cet agent pathogène, le patient développera une réaction immune adaptative rapide et spécifique (mettant en jeu les lymphocytes B mémoire et la production d'anticorps spécifiques). Cette réaction permettant donc au système immunitaire d'éliminer rapidement l'agent infectieux avant qu'il ne puisse exprimer sa virulence, et ainsi d'éviter au patient de tomber malade.

Les vaccins peuvent être dirigés contre des bactéries ou des virus, ils peuvent également être inertes ou vivants selon leur nature. On distingue ainsi les vaccins vivants atténués, les vaccins inactivés, et les antigènes vaccinaux.

### Figure n°25 : Les vaccins simples à usage humains

(Source : J. F. Saluzzo, « La fabrication industrielle des vaccins et leurs contrôles »)

	VACCINS VIVANTS		VACCINS INERTES		
Vaccins bactériens	BCG	Typhoïde	Méningite Typhoïde Pneumocoque Haemophilus*	Cocoeluche	Coqueluche acellulaire Diphtérie Tétanos
Vaccins viraux	Rougeole Rubéole Oreillons Varicelle Fièvre Jaune	Polio orale Rotavirus		Rage Poli inject. Hépatite A Encéphalite japonaise Grippe Papillomavirus	Hépatite B

Les vaccins vivants atténués (VVA) sont obtenus par mise en culture directe de l'agent pathogène si c'est une bactérie ou par mise en culture de cellules infectées si l'agent est un virus. La baisse de virulence est obtenue par passages successifs sur milieux défavorables ou chez un hôte non naturel ; au fur et à mesure de ses multiplications le pathogène reste vivant mais perd progressivement sa capacité infectieuse. Les vaccins ainsi obtenus donnent de très bons résultats en termes d'immunisation mais présentent un risque de réversion particulièrement chez les personnes fragiles (patients sidéens, patients sous immunosuppresseurs, femmes enceintes...). Le vaccin polyvalent, Priorix®, dirigé contre la rougeole, les oreillons et la rubéole appartient par exemple à cette catégorie.

Les vaccins inactivés contiennent un agent infectieux tué. Ils sont obtenus par mise en culture de l'agent pathogène qui est ensuite inactivé par la chaleur ou par des produits chimiques comme le formol. Ce type de vaccins présente généralement une bonne tolérance et une absence de risque infectieux. Ils sont cependant moins immunogènes que les vaccins vivants atténués et nécessitent l'ajout d'adjuvants dans leur formulation. Plusieurs injections seront nécessaires pour atteindre une immunisation optimale. Le vaccin contre la rage par exemple est un vaccin inactivé.

Les antigènes vaccinaux sont divisés en deux grandes catégories : ceux à base de toxines inactivées « les anatoxines », ou ceux constitués d'une partie des éléments constituant l'agent infectieux. Ces vaccins sont faiblement immunogènes et nécessitent l'ajout d'adjuvants dans leur formulation ainsi que des injections répétées pour induire une immunité suffisante.

Les vaccins à base d'anatoxines sont obtenus par mise en culture des bactéries productrices de la toxine. Le milieu de culture est ensuite récolté et la toxine en est extraite, puis elle est inactivée par la chaleur ou par des agents chimiques. Elle constitue alors le principe actif du vaccin. Les vaccins contre la diphtérie et le tétanos appartiennent aux vaccins constitués d'anatoxines.

Les vaccins à base de sous-parties du pathogène peuvent être obtenus de façon dite « naturelle » ou grâce au génie génétique par la technique de l'ADN recombinant. Le vaccin

contre le papillomavirus est, par exemple, produit par le biais de cette technique : un nouveau gène est introduit dans des cellules les poussant à synthétiser des protéines L1 de la capsid virale du papillomavirus, protéines qui associées forment des « virus like particules ». Ces particules permettent d'induire une réaction immunitaire dirigée contre la capsid du papillomavirus et servent de principe actif au vaccin.

## D] Les techniques potentielles de demain : la thérapie génique et la thérapie cellulaire :

### a) La thérapie génique :

La thérapie génique est basée sur le même principe que la technique de l'ADN recombinant. Elle permet de soigner certaines pathologies dues à des mutations génétiques par correction de ces mutations. Initialement destinée au traitement de maladies monogéniques héréditaires, elle est également utilisée de nos jours dans la prise en charge de maladies polygéniques comme les cancers. Pour cela, l'identification d'un gène principal impliqué dans la pathologie est nécessaire. Ce gène peut être muté et coder pour une protéine moins efficace, totalement inefficace, voire même carrément pathogène ; il peut aussi être absent et avoir été simplement supprimé du patrimoine génétique du malade.

La thérapie génique consiste en l'insertion d'acides nucléiques, ADN ou ARN, dans des cellules. Ces acides nucléiques peuvent : corriger un gène défectueux par modification de la séquence altérée, empêcher (par insertion d'un ARN) l'expression de la partie mutée d'un gène à l'origine du caractère pathogène de la protéine correspondant, ou encore apporter un nouveau gène à action thérapeutique.

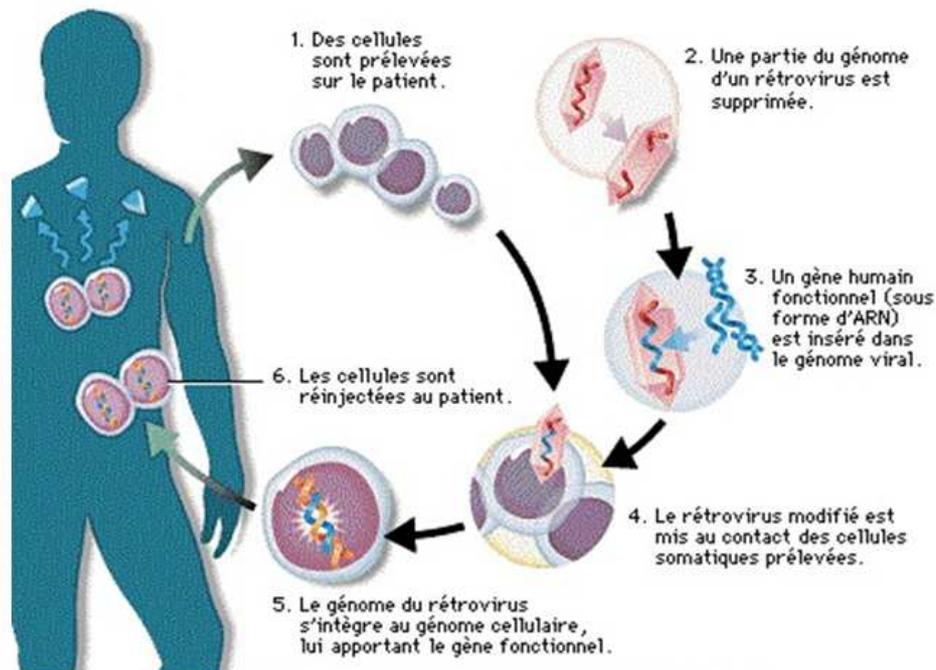
La thérapie génique peut être utilisée « ex vivo », s'il est possible de prélever les cellules nécessaires à sa mise en place, ou « in vivo » si ce prélèvement s'avère impossible (comme dans le cas de neurones ou de cellules rétinienne par exemple).

Le protocole de la thérapie génique ex vivo se déroule selon le schéma suivant : Les cellules d'intérêt sont prélevées chez le patient. La séquence d'acides nucléiques est insérée dans un vecteur (généralement un virus). Puis le vecteur est mis en contact avec les cellules prélevées précédemment ayant intégré la nouvelle séquence d'acides nucléiques (et l'exprimeront en conséquence). Ces cellules sont ensuite réinjectées au malade afin de le soigner.

La thérapie génique in vivo est mise en application de la façon suivante : la séquence d'acides nucléiques d'intérêt est insérée dans les vecteurs. Ces derniers sont ensuite injectés dans la circulation sanguine ou bien directement dans l'organe ou le tissu que l'on souhaite soigner, en espérant que suffisamment de cellules intégreront les vecteurs.

## Figure n°26 : Les principales étapes de la thérapie génique

(Source : <https://soutien.profexpress.com/therapies/>)



Des pathologies héréditaires ont déjà été prises en charge avec succès grâce à cette technique comme par exemple la myopathie de Duchêne, le déficit immunitaire combiné T-B+ par déficit en chaîne gamma, ou encore la  $\beta$ -thalassémie. D'autres pathologies d'origine polygéniques peuvent aussi être traitées comme les lymphomes non hodgkiniens agressifs.

Cependant il n'existe à l'heure actuelle que peu de spécialités de thérapie génique. On retrouve ainsi :

- GENCIDINE<sup>®</sup>, qui est commercialisé en Chine depuis 2004, est utilisé dans le traitement de carcinomes de la tête et du cou.
- GLYBERA<sup>®</sup>, dont le principe actif est l'alipogène tiparvovec, est utilisé dans le traitement du déficit familial en lipoprotéine lipase. Son Service Médical Rendu (SMR) ayant été jugé faible, il n'est pas pris en charge par la sécurité sociale en France.
- KYMRIAH<sup>®</sup>, qui est indiqué dans la leucémie aiguë lymphoblastique de l'enfant et de l'adulte jeune.
- YESCARTA<sup>®</sup>, utilisé dans le traitement des lymphomes non hodgkiniens agressifs, qui a été approuvé par la Food & Drug Administration (FDA) en octobre 2017, mais n'est pas autorisé en Europe pour l'instant.

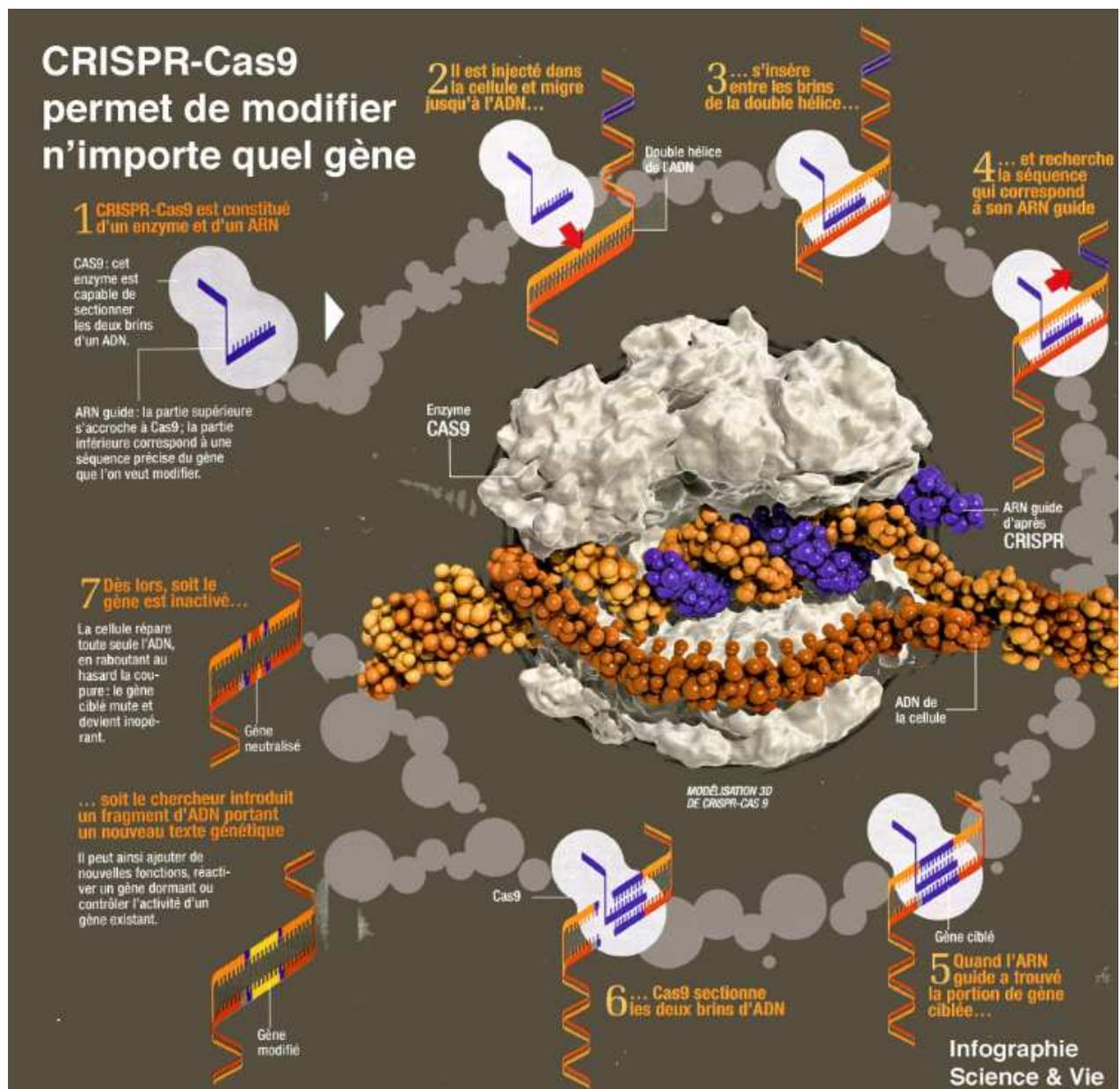
La technique CRISPR-cas9, récemment développée, permet cependant d'espérer une amélioration et un essor croissant des thérapies géniques.

Cette technique permet d'enlever des parties indésirables du génome pour les remplacer par de nouveaux morceaux d'ADN et ce avec une précision jusqu'alors jamais atteinte. En effet, les outils moléculaires utilisés auparavant pour la coupure de l'ADN ne permettaient pas de

choisir précisément la zone d'insertion du nouveau gène et celle-ci se faisait de façon aléatoire. Cela rendait susceptible l'apparition de nouvelles mutations non désirées dans le génome des cellules à modifier et par là-même représentait un risque pathogène pour le patient.

CRISPR-cas9 est un complexe constitué d'une protéine cas, enzyme capable de scinder l'ADN (de la famille des endonucléases), et d'une séquence d'ARN qui lui est associée. Cette séquence d'ARN est choisie pour être complémentaire de la séquence d'ADN que l'on souhaite modifier. Lorsque le complexe CRISPR-cas9 reconnaît cette séquence, il coupe la double hélice d'ADN et le gène ciblé peut alors être modifié. Les cellules ainsi transformées ne présentent donc que la mutation à caractère thérapeutique souhaitée.

**Figure n°27 : Le mode d'action de CRISPR cas9**  
 (Source : <http://soutien.profexpress.com/crispr-cas9/#top>)



## **b) La thérapie cellulaire :**

La thérapie cellulaire est une technique, basée sur la greffe de cellules thérapeutiques, qui permet de restaurer l'intégrité ou les fonctions d'un tissu ou d'un organe.

Il peut s'agir d'une greffe autologue, les cellules greffées proviennent alors du patient même. Ces cellules peuvent être prélevées sur une zone saine et être transférées sur un tissu pathologique, ou bien être prélevées sur le tissu pathologique et subir des modifications génétiques avant d'être réadministrées au patient (c'est le principe de la thérapie génique).

Il peut également s'agir d'une greffe hétérologue, en ce cas les cellules proviennent alors d'un autre individu.

Les cellules thérapeutiques sont des cellules souches pluripotentes ou multipotentes. Les cellules souches pluripotentes peuvent se différencier en n'importe quel type de cellules et se répliquer à l'infini ; les cellules souches multipotentes n'ont, quant à elles, qu'une capacité de différenciation limitée.

Les cellules utilisées peuvent être d'origines diverses. La pluripotence est retrouvée chez les cellules souches embryonnaires et les cellules souches pluripotentes induites (IPS : Induced Pluripotent Stem cells). Les IPS sont des cellules matures prélevées chez des adultes et reprogrammées en cellules pluripotentes grâce au génie génétique par modification de l'expression de certains facteurs de transcription. Les cellules multipotentes utilisées peuvent être des cellules mésenchymateuses, obtenues à partir de sang du cordon ou de cellules souches adultes, elles présentent la capacité à se différencier en de nombreux types cellulaires (comme des cellules osseuses, cartilagineuse, graisseuses ou encore musculaires). Les cellules multipotentes peuvent aussi être des cellules souches cutanées, hématopoïétiques ou encore provenir du limbe (partie périphérique de la rétine) en fonction des tissus ou organes à soigner.

La thérapie cellulaire est à ce jour utilisée avec succès dans plusieurs indications. On y recourt ainsi dans les greffes de peau des grands brûlés, dans les greffes de moelle osseuse pour le traitement des hémopathies malignes. D'autres applications plus récentes ont vu le jour telles : le traitement de l'insuffisance cardiaque grave post infarctus par administration de cellules myocardiques, ou encore la prise en charge de l'incontinence anale par administration de myoblastes (permettant alors la reconstitution d'un sphincter fonctionnel).

## **2) LES MEDICAMENTS BIOSIMILAIRES :**

Tout comme les médicaments chimiques, les médicaments biologiques sont soumis aux droits de la propriété intellectuelle. A la chute des brevets les protégeant, des copies de ces médicaments peuvent donc être commercialisées : les biosimilaires. Que sont les biosimilaires et en quoi diffèrent-ils des médicaments génériques ? Comment sont réglementés ces produits et quel est leur intérêt ? C'est ce que nous allons aborder ici.

## A] Généralités :

La notion de médicament biosimilaire est indissociable de la notion de médicament biologique de référence. En effet, le médicament biologique de référence est aux biomédicaments ce qu'est le princeps aux médicaments issus de la synthèse chimique. C'est le médicament original dont la commercialisation a nécessité la construction et la validation d'un dossier d'AMM complet. On peut le définir également comme la première spécialité mise au point pour un principe actif d'origine biologique donné ; et comme pour toute spécialité, sa forme ses dosages et ses indications sont fixés et inscrits dans le dossier d'AMM.

Les médicaments biosimilaires sont donc des copies de médicaments biologiques dont le brevet de protection du principe actif est tombé. Cependant, à cause de la nature même de leur principe actif, ils ne peuvent revendiquer une similitude absolue avec leur médicament de référence. En effet, comme nous l'avons vu précédemment, les médicaments biologiques sont issus d'un seul clone cellulaire pour une même spécialité. Or le clone utilisé pour la production du médicament de référence ne sera jamais le même que celui utilisé pour la synthèse des biosimilaires. De plus, les produits biologiques sont extrêmement sensibles à toutes variations de leur environnement et par conséquent leur mode de production influe énormément sur leur structure, leurs qualités et leurs propriétés (« The process is the product »). Les techniques de synthèse n'étant pas rendues publiques lors de la chute du brevet, les laboratoires concurrents doivent, s'ils souhaitent produire un biosimilaire, développer leurs propres voies de synthèse.

Toutes ces raisons font que les médicaments biosimilaires ne peuvent revendiquer ni une totale similarité avec la spécialité originale, ni une totale homogénéité de leur principe actif. Ils ne peuvent donc pas revendiquer le statut de médicament générique. Ils restent cependant tenus de remplir les critères suivants : identité de forme et de dosage par rapport à leur médicament de référence ainsi qu'une équivalence d'efficacité, de tolérance et de sécurité.

Les médicaments biosimilaires sont définis à l'article L.5121-1 15° du code de la santé publique de la façon suivante : « Un médicament biosimilaire est un médicament biologique de même composition qualitative et quantitative en substance active et de même forme pharmaceutique qu'un médicament biologique de référence mais qui ne remplit pas les conditions pour être regardé comme une spécialité générique en raison de différences liées notamment à la variabilité de la matière première ou aux procédés de fabrication et nécessitant que soient produites des données précliniques et cliniques supplémentaires dans des conditions déterminées par voie réglementaire ».

Un laboratoire souhaitant produire un biosimilaire devra tout d'abord caractériser la substance d'intérêt. Il doit donc déterminer les techniques lui permettant d'analyser les caractéristiques physico-chimiques, le poids moléculaire, la structure primaire (soit l'enchaînement polypeptidique) mais aussi la structure tridimensionnelle de la molécule contenue dans le médicament biologique de référence. Il doit également déterminer les modifications post-traductionnelles qu'elle subit. A partir de ces données, il peut alors chercher à mettre en place un mode de production pour obtenir une molécule similaire. La spécialité produite à partir de cette molécule devra présenter une activité biologique, des propriétés immunologiques et un profil de pureté équivalents à ceux de la spécialité de

référence. Une preuve de cette équivalence devra être fournie par des études appropriées.

D'autres médicaments utilisant la même molécule que certains médicaments de référence, mais en version améliorée, sont également apparus : ce sont des médicaments dits « biosupérieurs ». Les améliorations peuvent consister en une augmentation de la tolérance, ou de la demi-vie par exemple. A cause de ces modifications, leur principe actif ne pourra être considéré comme équivalent à celui du médicament de référence. Ces produits ne pourront revendiquer le statut de biosimilaire. Ils sont donc considérés comme des médicaments originaux et doivent fournir un dossier d'AMM complet.

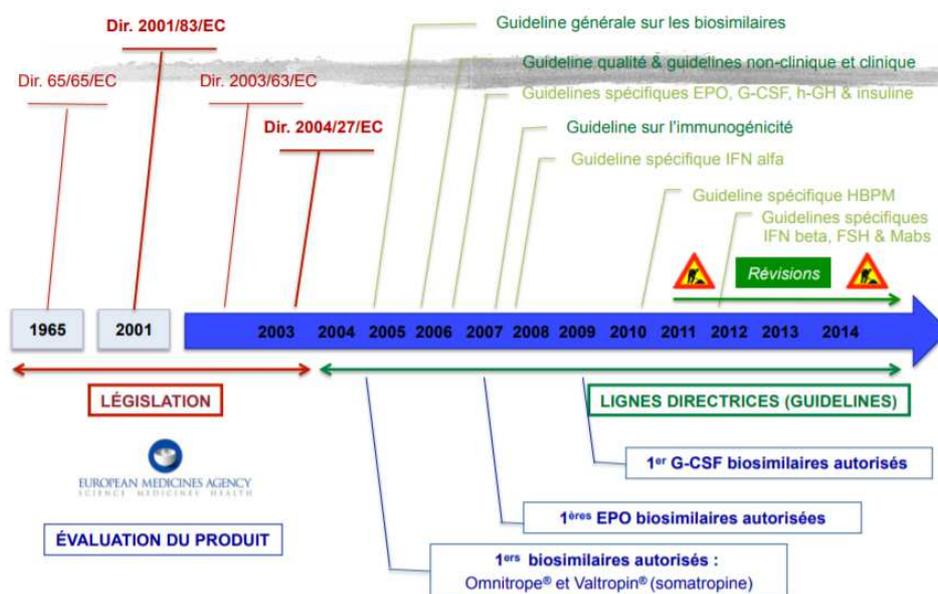
Les médicaments biosimilaires bénéficient du principe d'extrapolation. Ce qui signifie qu'à partir du moment où ils prouvent leur équivalence au médicament de référence dans une indication, ils sont considérés comme efficaces dans les autres indications du médicament de référence tant que le mode d'action mis en jeu ne varie pas.

## B] Réglementation :

En 2004 l'European Medicine Agency pose les bases juridiques en matière de biosimilaires. Elle diffuse alors plusieurs recommandations générales, définissant ainsi les principes de développement des médicaments biosimilaires, pour émettre plus tard de nouvelles recommandations, chacune spécifique d'une classe thérapeutique.

**Figure n°28 : Cadre juridique des biosimilaires au sein de l'UE**

(Source : F. Bocquet)



### **a ) Production et contrôles :**

Comme tout médicament, les biosimilaires subissent des contrôles tout au long de leur production. Cependant à cause de leur nature biologique et de leur instabilité naturelle, un plus grand nombre de contrôle que lors de la production de médicaments chimiques est nécessaire afin d'assurer une qualité constante. Le fabricant doit ainsi assurer un contrôle des matières premières, des procédés de fabrication, du principe actif et du produit fini.

Le contrôle des matières premières correspond au contrôle des éléments nécessaires aux manipulations de génie génétique soit : les vecteurs d'expressions, les banques cellulaires et les milieux de cultures. [53]

L'identité des banques cellulaires utilisées est vérifiée par l'étude de leurs caractéristiques génotypiques ou phénotypiques, mais aussi par l'étude de l'expression de la molécule d'intérêt. La pureté et la stabilité de ces banques cellulaires sont également étudiées afin de s'assurer de l'absence d'agents infectieux et de la viabilité des cellules utilisées.

Les milieux de cultures sont eux aussi analysés ; en particulier afin d'étudier et de minimiser les risques de contamination par les Agents Transmissibles Non Conventionnels (ATNC), ou « prions », des produits d'origine animale. En effet, les prions sont à l'origine d'encéphalopathies spongiformes transmissibles, pathologies mortelles à terme. Or ils résistent à la majorité des traitements d'inactivation chimiques et physiques. De plus il n'existe actuellement pas de moyen fiable de les détecter et le seul moyen de confirmer leur présence est post mortem, par la découverte de lésions cérébrales spécifiques des encéphalopathies spongiformes qu'ils provoquent.

Le contrôle des procédés de fabrication également primordial, puisque l'on a pu voir que dans la production de médicaments biologiques le moindre changement des conditions de fabrication pouvait avoir un impact sur les qualités de la molécule produite. Un contrôle « in situ » est donc effectué en continu grâce à des sondes présentes dans les incubateurs. Ces sondes mesurent en temps réel le pH, la température, la concentration en oxygène, celle en dioxyde de carbone et l'agitation. Ces différents paramètres peuvent en effet impacter la croissance cellulaire mais aussi la production de la molécule d'intérêt et ses modifications post-traductionnelles. Des contrôles « ex-situ » sont également réalisés. Des échantillons sont ainsi prélevés dans les incubateurs puis analysés. Les concentrations en nutriments et en métabolites sont mesurées, généralement grâce à la chromatographie liquide haute performance. La densité cellulaire et la concentration de la molécule d'intérêt sont également analysées.

Enfin, la substance d'intérêt produite est analysée, avant d'être mise en forme comme spécialité. Les données à étudier lors de ces contrôles sont des paramètres qui ont déjà été étudiés lors de la caractérisation de la molécule et qui ont été jugés pertinents et suffisants pour s'assurer de la qualité du produit lors de contrôles de routine. Sont donc étudiés l'identité du principe actif (taille, charge et structure), son activité biologique et sa concentration. Les caractéristiques générales du produit telles que le pH, l'osmolalité, le volume et l'apparence sont également observées. L'analyse de la présence de protéines de la cellule hôte, d'ADN résiduel, de variants, mais aussi de divers contaminants (et particulièrement les virus) permet d'assurer une pureté suffisante du produit.

### Figure n°29 : Contrôle de routine les plus fréquents des produits biologiques

(Source : « Production, contrôle de la qualité et réglementation des médicaments biosimilaires : un challenge pour l'industrie pharmaceutique ». Argentin A.L. . Thèse de pharmacie 2014 / TOU3 / 2116)

Attributs	Critère	Méthode	Substance active	Produit fini
<b>Général</b>	Apparence		Oui	Oui
	Volume	Monographie Pharmacopée	Non	Oui
	pH		Oui	Oui
	Osmolalité		Non	Oui
	Particules visibles		Non	Oui
<b>Identité</b>	Structure	Cartographie peptidique	Oui	Non
	Taille	SDS-PAGE, HP-SEC	Oui	Oui
	Charge	IEC, HIC, IEF, CZE	Oui	Oui
<b>Pureté/ Impuretés</b>	Protéines cellule hôte	ELISA	Oui	Non
	ADN résiduel	Q-PCR	Oui	Non
	Variants	SDS-PAGE, SEC-UV, CGE, IEF, HPLC, HPAC	Oui	Non
<b>Contaminants</b>	Endotoxines		Oui	Oui
	Charge microbienne	Monographies Pharmacopée	Oui	Non
	Stérilité		Non	Oui
<b>Puissance</b>	Activité biologique	Liaison au récepteur	Oui	Oui
<b>Dosage</b>	Concentration	HPLC, Absorbance A <sub>280</sub>	Oui	Oui

#### b) Demande et dossier d'AMM :

En Europe, les demandes d'AMM pour les médicaments biosimilaires doivent être faites selon la procédure centralisée [7]. Cette procédure permet l'obtention d'une AMM valide dans tous les pays de l'Union Européenne. Il faut pour cela déposer une demande unique d'AMM avec le dossier correspondant auprès de l'Agence Européenne du Médicament. (Encore située à Londres pour le moment, l'EMA doit déménager à Amsterdam suite au Brexit). Le CHMP charge alors deux pays d'évaluer simultanément le dossier d'AMM. Ces derniers présenteront ensuite leur rapport d'évaluation aux autres pays membres de l'UE. Le CHMP (Comitee for Human Medicinal Products) prendra la décision finale d'octroi ou de refus de l'AMM. L'obtention d'une AMM par procédure centralisée implique une AMM commune aux différents pays de l'UE et par conséquent un RCP, une notice et un étiquetage communs.

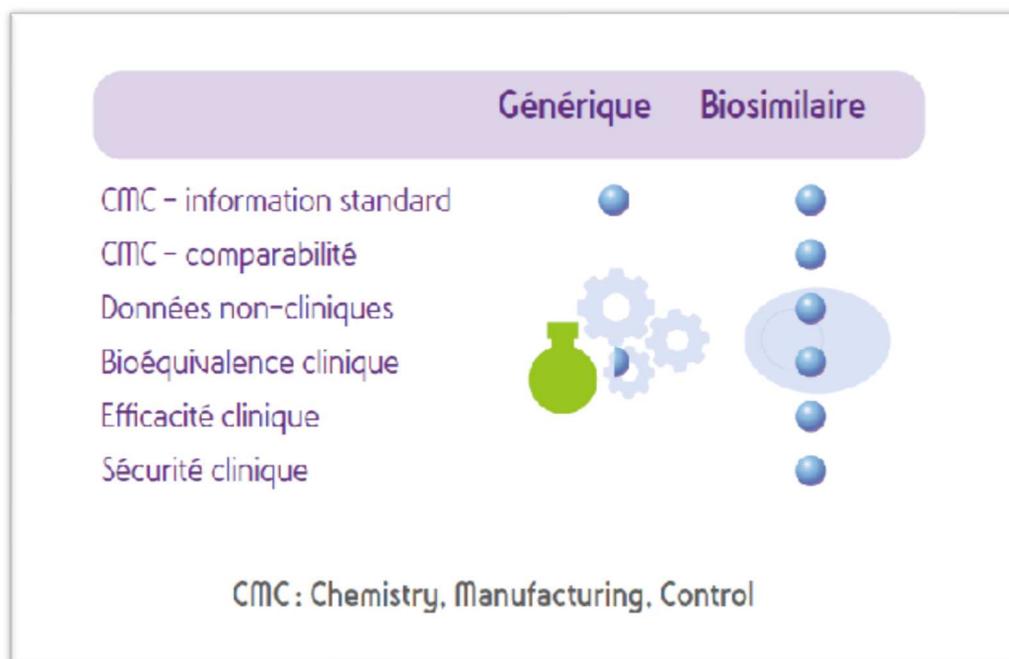
Le dossier d'AMM des médicaments biosimilaires, bien qu'allégé par rapport à celui du médicament de référence, reste plus lourd que le dossier d'AMM des médicaments génériques.

En effet, contrairement aux médicaments génériques pour lesquels il n'est besoin que de prouver la bioéquivalence, les médicaments biosimilaires doivent apporter des preuves de leur similarité : de structure, de propriétés physico-chimiques et pharmacodynamiques, de sécurité (toxicologie) mais aussi d'efficacité. Le laboratoire doit donc fournir des études en ce

sens.

**Figure n ° 30: « Données requises pour l'évaluation d'un produit générique et d'un produit biosimilaire »**

(Source : ANSM. Rapport « Etat des lieux sur les médicaments biosimilaires » Mai 2016)



Le dossier d'AMM doit être présenté selon le format CTD vu précédemment. Les modules I et II sont complétés de façon traditionnelle et contiennent respectivement les informations concernant les données et informations administratives et un résumé des modules 3, 4 et 5. Le module 3 comprend les mêmes études de qualité que celle demandées pour un médicament original, mais aussi des études comparant la qualité du biosimilaire avec celles de son médicament de référence. Les module 4 et 5 sont allégés. Ils comprennent uniquement des études comparatives, analysant la sécurité et l'efficacité du biosimilaire par rapport à celles de son médicament de référence. Cependant, les biosimilaires bénéficient du principe d'extrapolation et n'ont donc à justifier de leur efficacité que dans une seule des indications du médicament biologique de référence.

Dans le dossier d'AMM, le fabricant doit également fournir un plan de gestion des risques et de pharmacovigilance. En effet, les médicaments biologiques sont particulièrement immunogènes, et les études de comparabilité menées ne le sont que sur de petites populations. Il se peut donc que certains effets indésirables n'aient pu être observés. Le suivi post-AMM et la pharmacovigilance s'avèrent alors primordiaux dans la détection de ces événements indésirables.

Le biosimilaire devra se présenter sous une forme et à des dosages identiques à son médicament de référence. Cependant, des différences de conditionnement primaire sont autorisée dans un souci d'amélioration de la maniabilité du produit.

### **c) Le bon usage des médicaments biosimilaires :**

Contrairement aux médicaments génériques qui sont généralement nommés par leur DCI (associée au nom du fabricant), les médicaments biosimilaires sont nommés par des appellations fantaisies. Cette différence de dénomination ne facilitant pas la reconnaissance des biosimilaires par les différents acteurs de santé, l'ANSM a mis en place un répertoire des médicaments biosimilaires. Les médicaments y sont identifiés par leur substance active, à laquelle est associé le médicament biologique de référence puis les biosimilaires correspondant. Les médecins peuvent ainsi s'y référer lors de leur prescription. La prescription d'un médicament biologiques doit normalement comporter la DCI associée au nom fantaisie de la spécialité.

Le prescripteur doit s'assurer par une lecture des différents RCP que les dosages et indications du biosimilaire sont bien identiques à ceux de l'original.

Anciennement, l'interchangeabilité entre les différents produits était déconseillée. Elle est maintenant possible à l'initiative du prescripteur, d'après les nouvelles recommandations de l'ANSM en 2016. L'article 96 de la LFSS 2017 entérine ces recommandations et supprime l'obligation du prescripteur d'apposer la mention « non substituable en continuité de traitement » lors du renouvellement d'un traitement, ce qui signifie que le prescripteur a désormais le choix à tout moment de changer de produit.

L'interchangeabilité nécessite de recueillir l'accord du patient, mais aussi d'assurer un suivi et une traçabilité des différents produits administrés. Cependant, les changements de spécialités doivent rester rares afin d'éviter au maximum toute réaction immunologique indésirable mais aussi d'être en capacité de déterminer le produit en cause lors de l'apparition d'effets indésirables.

L'article 47 de la loi du 23 décembre 2013 de financement de la sécurité Sociale pour 2014, a autorisé la substitution des médicaments biologiques par le pharmacien, ceci sous certaines conditions. Les modalités sont donc les suivantes :

- La substitution ne peut avoir lieu qu'en cas d'initiation de traitement ou si le médicament de référence est indisponible (afin de permettre une continuité dans la prise en charge du patient).
- Elle ne doit pas avoir été exclue par le médecin par apposition de la mention « non substituable ».
- Le médicament délivré doit appartenir au même groupe biologique que le médicament de référence [54] et être inscrit sur la liste des médicaments biologiques similaires. Il devra s'agir de la même spécialité lors des renouvellements ultérieurs de traitement.
- De plus le pharmacien doit, en accord avec les bonnes pratiques de dispensation, noter sur le conditionnement le nom de la spécialité de référence du médicament substitué. Il a également l'obligation de prévenir sans délai le prescripteur de la substitution.

Le décret d'application n°2016-960 paru le 12 juillet 2016 a instauré la mise en place de la liste de référence des groupes biologiques similaires, cette liste parue en septembre 2017 est disponible sur le site de l'ANSM. Cependant le décret d'application autorisant la substitution par le pharmacien n'est toujours pas paru à l'heure actuelle. La substitution n'est donc possible pour le pharmacien que sur demande explicite du médecin, on parle alors

d'interchangeabilité.

### Figure n°31 : Liste des médicaments biosimilaires

(Source : [http://ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-biosimilaires/Les-medicaments-biosimilaires/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-biosimilaires/Les-medicaments-biosimilaires/(offset)/0))

Substance active	Médicament de référence	Médicament biosimilaire (liens vers site EMA)
Adalimumab	HUMIRA 	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AMGEVITA</li> <li>• SOLYMBIC</li> </ul>
Enoxaparine	LOVENOX 	<ul style="list-style-type: none"> <li>• INHIXA</li> <li>• THORINANE</li> </ul>
Epoétéine	EPREX 	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ABSEAMED</li> <li>• BINOCRIT</li> <li>• EPOETINE ALFA HEXAL</li> <li>• RETACRIT</li> <li>• SILAPO</li> </ul>
Etanercept	ENBREL 	<ul style="list-style-type: none"> <li>• BENEPALI</li> <li>• LIFMIOR</li> </ul>
Filgrastim	NEUPOGEN 	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ACCOFIL</li> <li>• FILGRASTIM HEXAL</li> <li>• GRASTOFIL</li> <li>• NIVESTIM</li> <li>• RATIOGRASTIM</li> <li>• TEVAGRASTIM</li> <li>• ZARZIO</li> </ul>
Follitropine alfa	GONAL-f 	<ul style="list-style-type: none"> <li>• BEMFOLA</li> <li>• OVALEAP</li> </ul>
Infliximab	REMICADE 	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FLIXABI</li> <li>• INFLECTRA</li> <li>• REMSIMA</li> </ul>
Insuline Glargine	LANTUS 	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ABASAGLAR</li> <li>• LUSDUNA</li> </ul>
Rituximab	MABTHERA 	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TRUXIMA</li> </ul>
Somatropine	GENOTONORM 	<ul style="list-style-type: none"> <li>• OMNITROPE</li> </ul>
Teriparatide	FORSTEO 	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MOVYMIA</li> <li>• TERROSA</li> </ul>

## C] Les biosimilaires : intérêts et aspects économiques :

### a) Industrie et marché européen :

Les médicaments biosimilaires sont des médicaments coûteux à produire. Tout d'abord les coûts de production sont relativement élevés, avec entre autres causes : le prix du matériel et des installations (souches bactériennes à conserver, fermenteurs parfois à usage unique...), une durée de production longue (de six à neuf mois pour la production d'un lot de

médicaments), et la nécessité de nombreux contrôles pour assurer la qualité. A quoi il faut ajouter des coûts de recherche et développement importants.

En effet la durée de mise au point d'un médicament biosimilaire est environ trois fois plus longue que pour un médicament générique, soit d'environ sept ans et demi [57], car le laboratoire doit créer sa propre méthode de synthèse pour obtenir un produit le plus similaire possible au médicament biologique de référence. La probabilité d'aboutir n'est que de 50 à 75 % ce qui représente un gros risque pour le fabricant.

De plus, le biosimilaire doit apporter des preuves de son efficacité, de sa sécurité et de sa tolérance par rapport à l'original, ce qui nécessite la mise en place d'essais cliniques coûteux. Les frais de recherche et développement représentent ainsi entre cinquante et cent millions de dollars d'investissement alors que l'investissement total pour la mise sur le marché d'un seul médicament biosimilaire représente entre 100 et 300 millions d'euros. [58]

Cependant, malgré les risques et l'investissement financier nécessaire, le marché des biosimilaires est en pleine essor et suscite l'intérêt de nombreux laboratoires.

Le marché mondial des biotechnologies représentait plus de 100 milliards de dollars de vente en 2013, et il est supposé atteindre 250 milliards en 2020. En 2016, cinq des médicaments les plus vendus dans le monde étaient des médicaments biologiques, trois d'entre eux disposant déjà de spécialités biosimilaires disponibles (Enbrel®, Mabthera® et Remicade®).

**Figure n°32 : Top 10 des médicaments les plus vendus dans le monde en 2016**  
(Source IMS Health 2016)

Produit	Laboratoire	Classe thérapeutique	Part de marché mondiale en 2016
HUMIRA	● Abbvie	Antirhumatismes	2,00%
HARVONI	Gilead Sciences	Anti-hépatite C	1,80%
LANTUS	● Sanofi	Antidiabétiques	1,40%
ENBREL	● Pfizer	Antirhumatismes	1,10%
REMICADE	● MSD	Antirhumatismes	0,90%
SERETIDE	GSK	Antiasthmatiques	0,80%
XARELTO	Bayer	Antithrombotiques	0,80%
MABTHERA	● Roche	Antinéoplasiques	0,70%
CRESTOR	AstraZeneca	Anticholestérolémiants	0,70%
LYRICA	Pfizer	Antiépileptiques	0,70%
<b>TOTAL</b>			<b>10,90%</b>

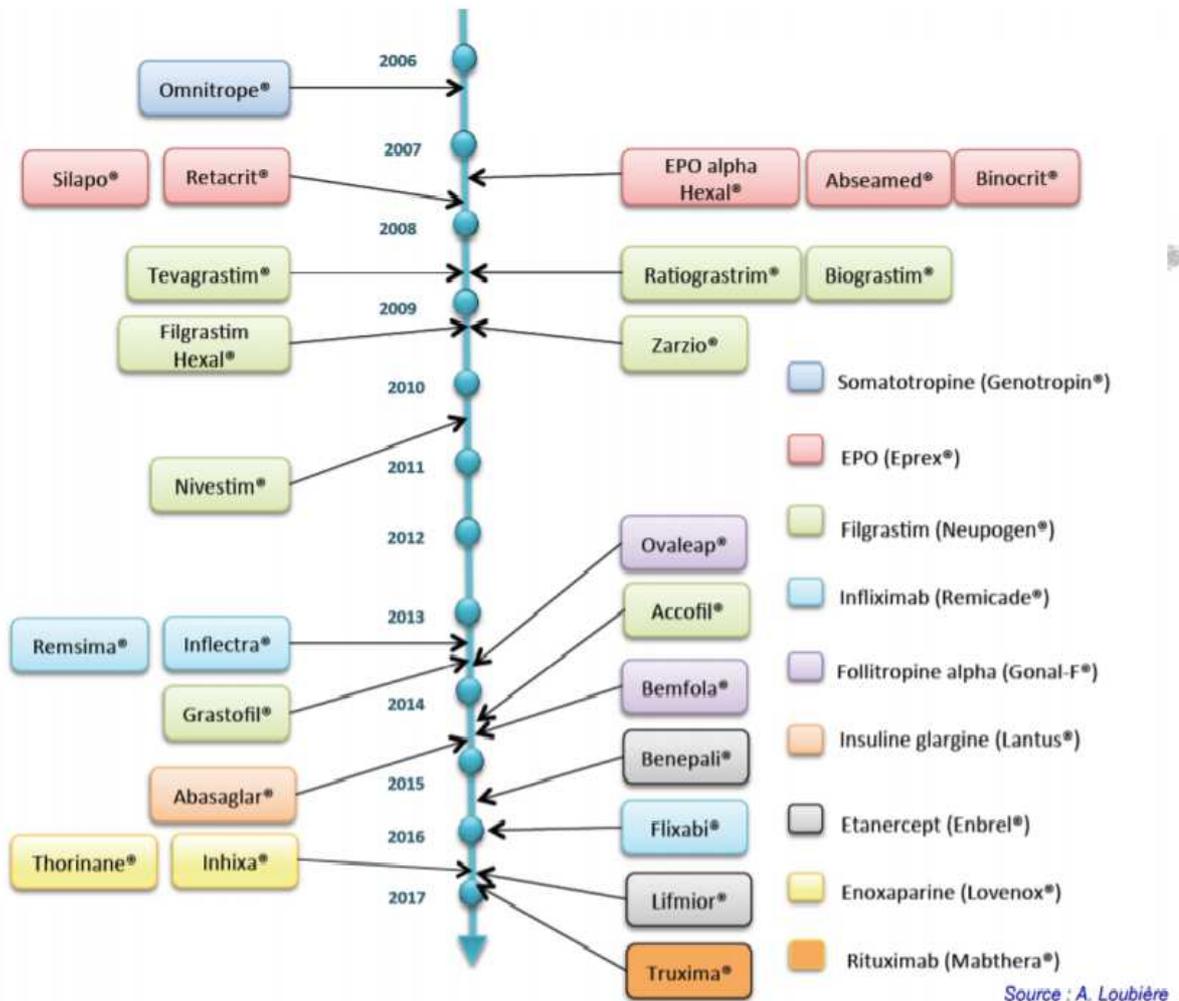
● Médicaments issus des biotechnologies

Le premier biosimilaire apparait en Europe en 2006 avec Omnitrope®, biosimilaires de Genotropin®, dont le principe actif est une hormone de croissance : la somatotropine. Depuis une vingtaine d'autres biosimilaires ont été autorisés, avec récemment des produits d'utilisation courante en médecine de ville comme une insuline (Abasaglar® composé

d'insuline glargine), ou encore des antithrombotiques (Thorinane® et Inhixa® composés d'énoxaparine à l'instar du Lovenox®).

**Figure n°33 : Biosimilaires ayant une AMM dans l'UE en décembre 2016**

(Source : « Actualités sur les biosimilaires » 12 janvier 2017 Dr Pascal PAUBEL. ARS Auvergne-Rhône-Alpes 1ère journée régionale des pharmaciens hospitaliers)



L'arrivée de biosimilaires provoque une diminution des prix du médicament de référence. En effet, l'arrivée sur le marché de produits équivalents permet de faire jouer la concurrence et d'inciter le laboratoire producteur de l'original à une baisse de prix de sa spécialité afin de conserver des parts de marché. On observe donc une baisse globale des prix suite à l'arrivée de biosimilaires dans un groupe de médicaments.

La multiplication des offres permet aussi de palier à d'éventuelles ruptures d'approvisionnement pour une spécialité et ainsi d'assurer une continuité dans la prise en charge des patients traités.

### Figure n°34 : Pays présentant la plus grande baisse de prix par marché depuis l'apparition des biosimilaires

(Source : « The Impact of Biosimilar Competition in Europe ». QuintilesIMS. Mai 2017)

	Price per TD 2016 / Year before Biosimilar entrance		Price per TD 2016 / Year before Biosimilar entrance
<b>EPO</b>	<b>Total market</b>	<b>G-CSF</b>	<b>Total market</b>
Portugal	-66%	Romania	-62%
Slovakia	-53%	Slovakia	-61%
Norway	-51%	Slovenia	-57%
<b>HGH</b>		<b>Anti-TNF</b>	
Finland	-52%	Sweden	-39%
Poland	-42%	Norway	-32%
Norway	-37%	Denmark	-24%
<b>Fertility</b>		<b>Insulins</b>	
Denmark	-24%	Finland	-18%
Spain	-14%	France	-5%

Cependant, à cause de leurs coûts de développement et de production élevés, les biosimilaires ne peuvent pas, dans un souci de rentabilité, présenter des baisses de prix aussi importantes que celles appliquées aux médicaments génériques. Les taux varient donc généralement de moins 15 à 35% pour les biosimilaires, contre une baisse minimale de 60% appliquée en France aux médicaments génériques par rapport au prix du princeps.

Cette baisse de prix représente tout de même une manne d'économies non négligeable puisque les biomédicaments peuvent être des produits particulièrement onéreux (avec des prix pouvant monter jusqu'à 11 000 euros pour un traitement mensuel comme l'Ilaris®). Elle permet également un meilleur accès aux soins pour le patient car dans de nombreux pays les patients ont à prendre en charge une part non négligeable de leurs traitements. On observe ainsi une augmentation de volume des ventes pouvant aller jusqu'à cinq fois le volume initial d'avant l'apparition de biosimilaires (voir figure 34).

### Figure n°35 : Pays présentant la plus grosse augmentation de volume par spécialité (entre 2016 et l'année précédant la mise sur le marché du premier biosimilaire)

(Source : « The Impact of Biosimilar Competition in Europe ». QuintilesIMS. Mai 2017)

	Price per TD 2016/ Year before Biosimilar entrance	Volume TD 2016/ Year before Biosimilar entrance	TD/capita (Year before Biosimilar entrance)		Price per TD 2016/ Year before Biosimilar entrance	Volume TD 2016/ Year before Biosimilar entrance	TD/capita (Year before Biosimilar entrance)
<b>Anti-TNF</b>				<b>G-CSF</b>			
Bulgaria	-23%	190%	0.10	Romania	-62%	2542%	0.02
Slovakia	-19%	93%	0.49	Bulgaria	-47%	581%	0.02
Sweden	-39%	74%	0.94	Slovakia	-61%	509%	0.05
Portugal	-13%	63%	0.26	Slovenia	-57%	178%	0.05
Czech	-13%	59%	0.24	Norway	-31%	164%	0.07
<b>EPO</b>				<b>HGH</b>			
Poland	-46%	237%	0.03	Romania	-31%	152%	0.02
Greece	-5%	196%	0.02	Poland	-42%	82%	0.04
Italy	-10%	39%	0.82	UK	-16%	79%	0.04
Czech	-32%	36%	0.09	Finland	-52%	70%	0.06
Bulgaria	-16%	36%	0.23	Czech	-25%	68%	0.08

## **b) La France : intérêts et politiques d'économies de santé :**

Les médicaments biologiques en France représentent plus de 25% des dépenses de santé [59]. Avec un chiffre d'affaire de 3,8 millions d'euros en 2007, de 80 millions d'euros en 2014 [60], puis de 206 millions d'euros en 2016 [61], le marché français des biosimilaires est en plein essor. Cependant leur taux de pénétration est encore faible, avec en 2016 un taux de 6,2% en volume et de 0,1% en valeur [62]. Les biosimilaires sont donc loin d'avoir atteint leur plein potentiel et l'on considère qu'ils n'ont généré qu'une économie de 30 millions d'euros en 2017 [63].

En France, on observe à l'heure actuelle une différence de politique de prix en par le CEPS en fonction du lieu de commercialisation du médicament soit :

- A l'hôpital est appliquée une baisse de prix de -10 % pour la spécialité de référence avant l'arrivée du biosimilaire avec l'application d'un seul et même tarif de responsabilité entre spécialité de référence et biosimilaire(s).
- En ville est appliquée une baisse de - 15 % de la spécialité de référence lors de l'apparition du premier biosimilaire. Le prix des biosimilaires est alors basé sur le prix initial de la spécialité de référence et subit une décote de -30%. Les biosimilaires ne présentent donc qu'un écart de 15% par rapport à l'original lors de leur mise sur le marché mais permettent d'appliquer une baisse du cout total des médicaments appartenant à leur groupe de référence. [64]

L'état commence doucement la mise en place de mesures incitatives à la prescription des biosimilaires avec par exemple l'inclusion d'un critère analysant le taux de prescription d'Asbargar® (biosimilaire de Lantus®) dans la ROSP des médecins généralistes, ou encore par la mise en place de campagnes d'information et d'accompagnement des médecins généralistes et hospitaliers à la prescription des biosimilaires [65].

Ainsi 45 millions d'euros d'économies sont attendus pour 2018 grâce à l'utilisation des biosimilaires.

## IV ] DISCUSSION :

Les médicaments sont des éléments incontournables du système de santé. Ils sont utilisés pour guérir, soulager, prévenir ou encore diagnostiquer des pathologies qui peuvent être aiguës ou chroniques.

Pendant de nombreuses années l'Etat Providence a permis l'accès à des soins de qualité à faibles coûts et a assuré la prise en charge de pathologies bénignes (les maux de gorges par exemple), comme de pathologies plus graves. Cependant la prospérité économique de la France n'est plus ce qu'elle était et l'Etat Providence est aujourd'hui remis en cause. Afin de maintenir son système de santé publique et de solidarité l'Etat doit faire des économies sur certains postes, ce à quoi il s'emploie déjà depuis plusieurs années, et le médicament est l'un d'eux.

De plus, le développement des médicaments biologiques, médicaments plus coûteux que ceux issus de la chimie, va entraîner une hausse des coûts.

Afin de limiter les dépenses dues au médicament, l'état promeut depuis plusieurs années l'usage des génériques, tant auprès des professionnels de santé que des patients. Les médicaments biosimilaires, permettent également de remplir cet objectif. Cependant ce sont des produits d'apparition récente et encore relativement peu nombreux comparativement aux médicaments génériques. Leur politique de promotion par l'état n'est donc pas encore tout à fait élaborée.

### 1) LES FREINS A L'UTILISATION DES MEDICAMENTS GENERIQUES ET BIOSIMILAIRES :

Bien que présents sur le marché depuis plus de 20 ans, les médicaments génériques suscitent toujours de la méfiance et ne sont pas encore complètement acceptés. Plusieurs études ont été menées auprès des prescripteurs mais aussi des patients et des pharmaciens pour connaître leur opinion à ce sujet.

#### A ] Les reproches faits aux médicaments génériques :

##### **a) Les reproches de la part des patients :**

D'après des études menées auprès des patients, la majorité d'entre eux acceptent les génériques et 68% de la population leur faisaient confiance en 2015 [67]. Cependant, parmi les craintes et griefs observés à l'encontre des médicaments génériques on retrouve [68] [69]:

- un défaut d'efficacité,
- une augmentation de l'apparition des effets indésirables, soit une baisse de la tolérance,
- un manque de qualité : production à l'étranger donc supposée mal contrôlée, produits moins chers donc de mauvaise qualité
- une différence dans la quantité de principe actif (mauvaise compréhension des variations d'écart type tolérées)
- des différences dans la galénique : blisters plus difficiles à ouvrir, comprimés difficilement sécables, goûts différents, dissolution incomplète...
- une difficulté à reconnaître le traitement dispensé.

Les patients réticents aux génériques les voient également comme une interférence dans leur relation de confiance avec le médecin car le produit délivré n'est pas celui prescrit. La substitution par un médicament générique peut également être perçue comme une interférence entre les patients et leur traitements habituels ; ainsi la routinisation et l'appropriation de leur médicament, objet du quotidien, est mise en péril. [70]

De plus, certains patients développent un sentiment d'injustice face à cette substitution imposée, car ils ont l'impression que les économies sont faites à l'encontre de leur santé et de leur bien-être et qu'une médecine à deux vitesses fait son apparition. D'autres encore ne sont pas convaincus de l'intérêt économique du médicament générique pour le système de santé, mais grâce aux campagnes de communication menées depuis plusieurs années, ils sont de moins en moins nombreux.

Il a été observé de façon générale une plus grande méfiance des populations âgées envers les génériques. D'autre part, la nature des sources d'informations utilisées par les patients pour se renseigner sur les médicaments génériques influe sur leur opinion à l'encontre de ces produits. Ainsi les patients dont la source d'information principale sont les médias sont moins enclins à faire confiance aux médicaments génériques et à les accepter que ceux qui se renseignent auprès de leur médecin ou de leur pharmacien. L'opinion de l'entourage influe également sur cette confiance, tout comme l'attitude du prescripteur vis-à-vis des génériques, qui si elle est jugée hostile entrainera une méfiance accrue du patient voire même un rejet de ces médicaments.

#### **b) Les reproches des médecins :**

Les médecins, et particulièrement les médecins généralistes, sont des acteurs centraux de la prise en charge des patients avec qui ils établissent une relation de confiance. Ce sont eux qui prescrivent les traitements des patients en accord avec leur connaissance des

pathologies mais aussi de l'individu traité. Cependant, et pour diverses raisons, tous les médecins n'adhèrent pas aux médicaments génériques.

On retrouve ainsi invoqué parmi les griefs contre les génériques :

- Des doutes quant à l'efficacité des médicaments génériques mais aussi quant à leur sécurité et à leur qualité. A l'origine de ces doutes on retrouve : des expériences négatives de patients chroniques stables dont la pathologie s'est déstabilisée lors du changement de leur traitement par un générique, la production à l'étranger du médicament, des doutes quant à la fiabilité des études de bioéquivalence menées, l'existence de différences dans les galéniques [71]. L'équivalence stricte des médicaments à marge thérapeutique étroite, particulièrement les antiépileptiques et les hormones thyroïdiennes, est aussi source de doutes et d'opposition à la substitution [72] (le manque de succès de son générique du Lévothyrox® ayant même conduit le laboratoire Biogaran à retirer sa spécialité du marché en 2016).

**Figure n°36 : Top 5 des classes de médicaments citées comme non substituables**

(Source : Olivier Jallades. Les médecins généralistes ont-ils confiance dans les médicaments génériques ? Enquête auprès des médecins généralistes de l'Arc Alpin en 2015. Médecine humaine et pathologie. 2015)

Classement	Classes de médicaments	Effectif (n=198)	%
1	Anti-épileptique	105	53,0
2	Hormone thyroïdienne	102	51,5
3	Médicament de cardiologie autre qu'un anti-hypertenseur	46	23,2
4	Anti-hypertenseur	21	10,6
5	Antibiotique	12	6,0
5'	« Marge thérapeutique étroite »	13	6,5

**Figure n°37 : Top 5 des classes de médicaments citées comme problématiques par les médecins**

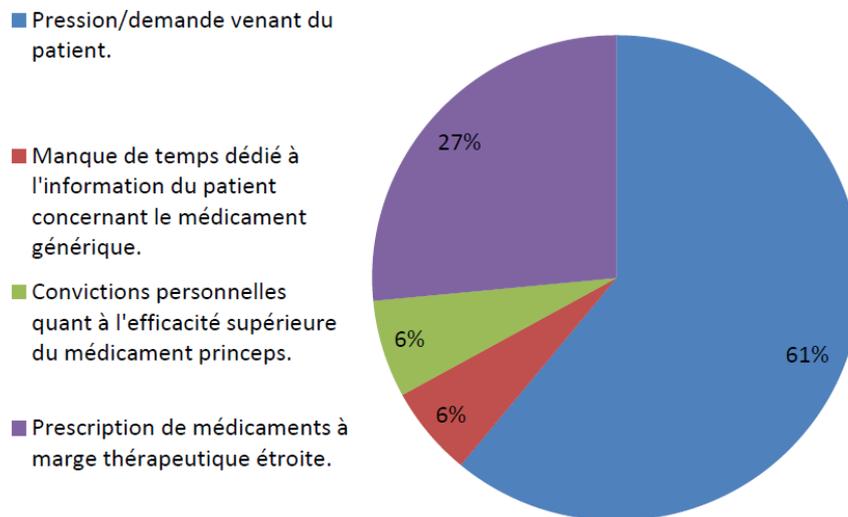
(Source : Olivier Jallades. Les médecins généralistes ont-ils confiance dans les médicaments génériques ? Enquête auprès des m' médecins généralistes de l'Arc Alpin en 2015. Médecine humaine et pathologie. 2015)

Classement	Classes de médicaments		%
<u>Selon leurs patients :</u>		Effectif (n=335)	
1	Anti-hypertenseur	114	34,0
2	Inhibiteur de la pompe à protons	69	20,6
3	Hormone thyroïdienne	67	20,0
4	Antalgique	66	19,7
5	Médicament de cardiologie autre qu'un anti-hypertenseur	36	10,7
<u>Selon les médecins eux-mêmes :</u>		Effectif (n=122)	
1	Hormone thyroïdienne	31	25,4
2	Inhibiteur de la pompe à protons	22	18,0
3	Anti-hypertenseur	19	15,6
4	Antalgique	11	9,0
5	Médicament de cardiologie autre qu'un anti-hypertenseur	9	7,4

- Le changement de conditionnement entre princeps et générique et la grande variété de spécialités existantes, copies d'un même princeps, posent problème, principalement pour les personnes âgées qui se fient très souvent « à la boîte ».
- Les médicaments génériques influent également sur le mode et le temps nécessaire à la prescription des médecins. En effet la prescription en DCI, devenue obligatoire en 2011, et a nécessité un réapprentissage de la dénomination des traitements. De plus la prescription en DCI est plus chronophage que celle par nom de spécialité en cas de prescription manuscrite. Elle a aussi nécessité l'adaptation des logiciels d'aides à la prescription (en cas de prescription informatique). L'apposition de la mention « non substituable » qui doit être manuscrite, en toute lettre et apposée devant chaque spécialité est vécue comme une corvée pénible et chronophage [71].

En outre, la mention « non substituable » est nécessaire au patient pour qu'il puisse bénéficier du tiers payant lors de la dispensation du princeps par le pharmacien. La demande du patient est même la première raison d'utilisation de cette mention par les médecins [73][72]. Cependant, les prescripteurs sont contrôlés par l'Assurance Maladie et sont de moins en moins complaisants à ce sujet. Les médicaments génériques ont donc aussi modifié les relations médecins / patients, avec l'introduction d'un rapport de force quant au caractère non substituable de l'ordonnance [71].

**Figure n°38 : Principale raison de l'utilisation de la mention « non substituable »**  
 (Source : « PERCEPTION DU MEDICAMENT GENERIQUE PAR LES MEDECINS GENERALISTES DE SAONE-ETLOIRE ET DE COTE-D'OR ». Thèse de doctorat en médecine. BESSON MAXENCE JEAN PATRICK.2016)



### c) Les reproches et doutes des pharmaciens :

Selon une étude de l'institut BVA en février 2016, 97 % des pharmaciens utilisent des médicaments génériques, ce qui démontre une grande confiance en ces médicaments. Il subsiste cependant une méfiance latente par rapport à la fabrication à l'étranger des médicaments, mais aussi un doute concernant l'utilisation des médicaments à marge thérapeutique étroite.

Le risque de confusion, dû à une mauvaise identification du générique correspondant au princeps (DCI versus nom de marque) mais aussi à la grande variété de génériques existant (avec autant de packaging différents), est bien identifié. C'est pourquoi les pharmaciens notent généralement le nom du princeps sur les boîtes des génériques et/ou sur l'ordonnance.

Les principaux reproches des officinaux envers les médicaments génériques concernent plutôt les tensions que la substitution peut créer. [74]

En effet avec mesure obligatoire du « Tiers payant contre générique » et la fixation d'objectifs de substitution (contre contrepartie financière) le pharmacien a perdu une partie de son indépendance et se retrouve en quelque sorte obligé de substituer. Un sentiment de soumission est même évoqué dans la thèse d'exercice d'Audrey Paumeranc sur « le ressenti des pharmaciens concernant la délivrance des médicaments génériques en officine de la région PACA ». L'impression de faire du chantage au patient (pour qu'il prenne un médicament générique plutôt que le princeps) y est également évoqué.

De plus, comme nous avons pu le voir précédemment, la substitution par un générique peut être vue par le patient comme une interférence dans sa relation avec son médecin mais

aussi son traitement, et parfois même comme une injustice sociale. Or, le pharmacien est acteur de cette substitution, ce qui peut lui attirer l'antipathie voire même la colère du patient. Ainsi, malgré les avantages financiers perçus le travail de substitution est vécu au comptoir comme « pénible, fastidieux et chronophage » [74].

## **B ] D'autres freins au développement des génériques :**

### **a) Le marché hospitalier :**

Le marché hospitalier représente un marché à part, différent du marché officinal. Les établissements hospitaliers ne répertorient que quelques spécialités par classes, spécialités qui seront alors stockées en grande quantités. Les produits référencés le sont suite à un appel d'offre auprès des différents fabricants. Le choix des établissements de santé est basé à la fois sur le prix qui leur est proposé, mais aussi sur la qualité du produit et sa sécurité (lieu de production, réputation du laboratoire...) et sur la capacité d'approvisionnement du laboratoire choisi, afin d'éviter toute rupture de stock.

Remporter ces marchés signifie donc pour le laboratoire la certitude de voir s'écouler sa spécialité en une certaine quantité. Mais ce qui importe le plus est que les prescriptions hospitalières sont majoritairement renouvelées en ville sans que des modifications leur soient apportées (sauf adaptations de traitement nécessaires). Le marché hospitalier est donc une porte d'entrée du marché officinal de ville. Pour peu que le laboratoire ait réussi à convaincre certains prescripteurs du manque de qualité des génériques de son produit, et de la nécessité de ne pas substituer, il s'assure une part du marché de ville du médicament.

### **b) Freins des laboratoires princeps :**

Les laboratoires producteurs de princeps ont mis en place diverses stratégies afin freiner au maximum le développement des médicaments génériques, que ce soit en préservant la part de prescription du princeps, ou en retardant la mise sur le marché des médicaments génériques.

La stratégie initiale des laboratoires de princeps reposait donc sur le dénigrement des médicaments génériques, que ce soit auprès du grand public, des prescripteurs ou même des pharmaciens. Cependant cette stratégie est moins utilisée, en particulier depuis 2014, avec la condamnation par l'Autorité de la Concurrence de la République Française, du laboratoire Servier pour sa campagne de dénigrement des génériques du Plavix®.

De plus le développement des génériques est soutenu par les instances de prise en charge des soins de santé, l'Etat dans de nombreux cas, et s'avère donc inéluctable. Certains laboratoires ont donc choisi d'en prendre leur partie et d'entreprendre une activité de génériqueur, à l'instar du groupe Servier dont la filiale Biogaran était le 2eme génériqueur de France en 2015, ou encore du groupe Sanofi et de sa filiale Winthrop.

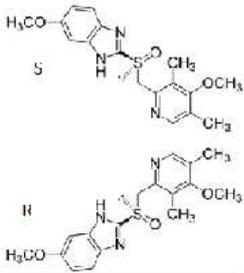
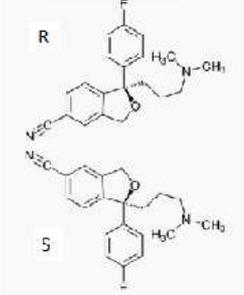
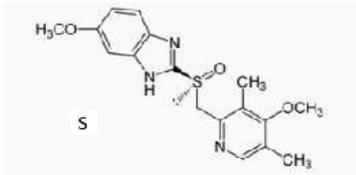
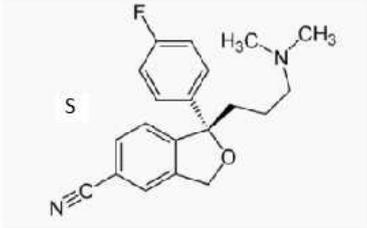
D'un autre côté, les stratégies de contournement de chute des brevets permettent aux laboratoires princeps de gagner du temps avant que leur produit ne puisse être copié et ainsi de s'assurer une période d'exclusivité plus longue. On retrouve ainsi plusieurs façons de procéder :

La stratégie de « grappes de brevets » ou « patent clusters » correspond à la multiplication des brevets et à leur étalement dans le temps (brevet sur la molécule, la forme galénique, les procédés de fabrication...) pour un même produit. Les laboratoires souhaitant copier le princeps, avant la chute de tous ces brevets, se retrouvent alors confrontés à l'obligation d'utiliser d'autres procédés de fabrication ou de développer une galénique différente de celle du produit original par exemple. Cette stratégie est basée sur l'incertitude juridique qu'elle induit quant à l'aspect légal de la commercialisation des copies du princeps. Elle permet ainsi aux laboratoires fabricant l'original de gagner du temps, avant l'arrivée de certains médicaments génériques, en intentant des procès pour non-respect de leurs brevets, sachant que ces procédures durent en moyenne 3 ans.

Les fabricants de princeps peuvent aussi contourner la chute dans le domaine public de leur produit en modifiant sa galénique ou en utilisant un isomère différent (par exemple le citalopram est un mélange racémique, alors que l'escitalopram ne contient que l'isomère de la forme S de ce mélange). C'est ce qu'on appelle les « me too » : ces nouveaux médicaments n'apportent pas d'améliorations thérapeutiques majeures (ASMR faible ou nul) et viennent augmenter le nombre de produits existant dans leur classe thérapeutique.

La visite médicale sur le médicament génériquable est alors arrêtée et orientée sur ces nouvelles spécialités. Or les laboratoires génériqueurs ayant une activité de visite médicale réduite. Les spécialités inscrites au Répertoire des médicaments génériques ne bénéficient donc plus de cette publicité auprès des médecins et tombent en désuétude. Elles sont alors switchées au profit des nouveaux médicaments, c'est le « phénomène d'érosion du répertoire ».

**Figure n°39 : Exemples de principes actifs constitués d'un mélange racémique et de principes actifs ne comprenant que l'énantiomère actif de ces mélanges.**

<p>principes actifs composés d'un mélange racémique</p>	<p>OMEPRAZOLE</p> 	<p>CITALOPRAM</p> 
<p>principes actifs composés d'un seul isomère du mélange racémique</p>	<p>ESOMEPRAZOLE isomère S</p> 	<p>ESCITALOPRAM isomère S</p> 

Les laboratoires de principes actifs peuvent également créer de nouveaux dosages, déposer une nouvelle indication ou encore créer de nouvelles spécialités associant plusieurs molécules (dont celle qui vient de perdre son brevet).

Ils peuvent aussi choisir d'aligner leur prix sur celui des génériques et ainsi minimiser le pourcentage de leur perte de marché contre une baisse de marge.

### **C ] Les freins au développement des biosimilaires :**

Les médicaments biosimilaires sont encore peu connus des professionnels de santé et du grand public, bien que cela tende à changer.

Dans l'état actuel des choses la méconnaissance de ces produits et le faible nombre de spécialités disponibles sont des freins au développement du marché des médicaments biosimilaires.

En effet, à l'exception de Lantus® dont le biosimilaire est Abasaglar®, et de Lovenox® dont les biosimilaires Thorinane® et Inhixa® ne sont pas encore commercialisés, la majorité des produits disposant de biosimilaires ne sont pas des médicaments de consommation courante en ville ce qui limite leur impact sur le marché du médicament biologique.

La prescription des médicaments biologiques est généralement faite par des spécialistes, souvent en milieu hospitalier, pour le traitement de pathologies chroniques lourdes. Le fort retentissement de ces pathologies sur la qualité de vie du malade peut entraîner une hésitation à la substitution, en particulier lorsque l'état du patient est bien stabilisé grâce à un médicament biologique de référence. Dans ce contexte, le principe d'extrapolation des indications suscite parfois la méfiance puisque les biosimilaires ne doivent prouver leur efficacité que dans une des indications du médicament de référence.

De plus, le caractère hautement sensible à toutes variations des médicaments biologiques, associé à leur fort pouvoir immunogène est également susceptible de freiner les prescripteurs.

En effet la grande taille et la complexité de leur structure rend les médicaments biologiques particulièrement susceptibles de posséder des sites antigéniques, à l'origine de réactions immunes lorsqu'ils sont reconnus par le système immunitaire. Les anticorps ainsi formés peuvent être dirigés contre le médicament, provoquant ainsi un échappement thérapeutique, mais aussi contre la protéine endogène qu'ils substituent induisant ainsi une réaction auto-immune et un problème plus grave encore. Les anticorps de synthèse sont d'autant plus immunogènes que leur nature les rend capables d'activer le système immunitaire.

Une simple modification des excipients utilisés peut avoir d'importantes conséquences sur le caractère immunogène d'un médicament biologique. Ainsi, dans les années 90, l'érythropoïétine recombinante Eprex® a vu son immunogénicité fortement diminuée grâce au remplacement du sérum albumine humaine par de la glycine et du polysorbate .[75]

On peut aussi observer une différence de fréquence de certains effets indésirables attendus en fonction de l'utilisation du médicament biologique de référence Neupogen® ou de ses différents biosimilaires, avec par exemple :

- Une baisse de glycémie « très fréquente » avec Tevegrastim® , absente avec Neupogen®, Zarzio® ou Nivestim®
- Une élévation fréquente des PAL et du taux de LDH avec le Zarzio®, alors qu'elle est « très fréquente » avec Tevegrastim®, Neupogen® et Nivestim®.
- Des nausées et vomissements d'apparition « très fréquente » pour Neupogen® et Nivestim®, non mentionnés pour Tevegrastim® et Zarzio®.

### Figure n°40 : Les effets indésirables des G-CSF

(Source : Thèse de Déborah PINHEIRO pour obtenir le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie : « Bilan en 2012 sur l'utilisation des biosimilaires : un équivalent du biomédicament de référence ou un générique biologique ? » 2012)

	Biomédicament	Biosimilaires		
Incidence	NEUPOGEN®	TEVAGRASTIM®	ZARZIO®	NIVESTIM®
Très fréquent	Nausées et Vomissements, élévation des $\gamma$ GT	Anémie, splénomégalie, épistaxis, douleurs osseuses		Elévation des PAL, du taux de LDH, hyperuricémie, nausées et vomissements, élévation des $\gamma$ GT, douleurs osseuses.
		Diminution de la glycémie	Hyperleucocytose, thrombocytopenie	
Fréquent	Fatigue, constipation douleurs osseuses, maux de gorge, toux, anorexie	Hépatomégalie, ostéoporose, ostéoporose		Toux, maux de gorge, anorexie, constipation, fatigue
		Thrombopénie	Elévation des PAL et du taux de LDH	
	Céphalées, diarrhée, alopecie, rash cutané, vascularite cutanée, réaction au point d'injection			
Peu fréquent	Douleurs		Réaction allergique sévère, poussée de polyarthrite rhumatoïde, élévation des ASAT et hyperuricémie.	Douleurs non spécifiées
		Troubles spléniques, hématurie, protéinurie		
Rare	Troubles vasculaires, syndrome de SWEET			Troubles vasculaires
Assez rare	Réactions allergiques, dysurie, poussée de polyarthrite rhumatoïde, pseudogoutte, infiltrations pulmonaires et vascularites cutanés		Rupture splénique, hémoptysie, hémorragie pulmonaire, dyspnée, hypoxie	Syndrome de SWEET, vascularite cutanée, troubles urinaires, poussée de polyarthrite rhumatoïde, réaction allergique
		Infiltrations pulmonaires		

De plus, à l'heure actuelle, la substitution d'un médicament biologique n'est possible qu'à l'initiative du prescripteur (avec l'accord du patient). Contrairement à ce qui a été mis en place pour les génériques où il était l'acteur central de leur diffusion, le pharmacien n'a pour l'instant qu'un rôle minime à jouer dans la promotion des médicaments biosimilaires.

## 2 ) DISCUSSION :

Nous avons abordé dans les chapitres précédents les notions de médicaments, de génériques et de biosimilaires. Nous tenterons d'apporter ici des réponses aux différentes problématiques pouvant freiner l'utilisation de ces produits :

- **Les médicaments génériques contiennent moins de principe actif que le princeps :**

Cette croyance est illustrée par des phrases telles que : « Il y a 50% de placebo dedans, ça ne guérit pas ! » [76]

La bioéquivalence est démontrée par l'étude, du rapport des valeurs moyennes de Cmax, Tmax et AUC, mesurée dans une même population après administration d'un princeps et de son générique. La bioéquivalence étant démontrée si l'intervalle de confiance à 90% de ce rapport est compris dans la fourchette de 80-125%. Cependant ce rapport doit tendre vers 1.

En réalité, la variabilité admise des concentrations maximales et des aires sous la courbes lors des études de bioéquivalence est de 10 %, soit de -5% à +5% par rapport à celles du princeps, ce qui correspond aux écarts tolérés pour les différents lots d'une même spécialité. C'est donc l'intervalle de confiance à 90% de ce rapport qui peut varier dans la fourchette de 80-125% et non le rapport en lui-même.

Ainsi une analyse rétrospective menée par la FDA entre 1996 et 2007 sur 2070 études de bioéquivalence a permis d'évaluer une différence moyenne ( $\pm$  écart-type) des AUC et Cmax entre princeps et génériques respectivement de «3,56 % ( $\pm$ 2,85%) et de 4,35 % ( $\pm$  3,54%) [77].

Pour les médicaments à marge thérapeutique étroite, la variabilité admise est resserrée à 6% soit de -3 % à +3% par rapport au princeps avec un intervalle de confiance de à 90% du ratio des concentrations maximales ou des AUC médicament générique / médicament princeps de [90% ; 111,11%].

- **Les médicaments génériques sont de moins bonne qualité parce qu'ils sont moins chers :**

Cette croyance assimile le médicament générique à des copies de mauvaise qualité, voire même à des contrefaçons, dont le prix serait inférieur à ceux du princeps grâce à l'utilisation de produits de mauvaise qualité. En réalité, le faible prix des médicaments génériques est possible car le laboratoire fabriquant n'a que très peu de frais de recherche et développement comparativement à ceux que peut avoir un laboratoire pour la mise au point d'un médicament princeps.

En effet, la mise au point et la commercialisation d'un médicament générique, contrairement à celle d'un princeps, ne nécessite pas d'études pré-cliniques, ni d'études cliniques, mais seulement des études de bioéquivalence. Or les études précliniques et cliniques permettent à la fois de s'assurer de l'intérêt d'une molécule, mais aussi de déterminer ses profils d'efficacité de sécurité et de tolérance. Elles prennent donc du temps

et ont un coût considérable. Le prix d'un médicament princeps est donc fixé suffisamment haut pour permettre une rentabilité suffisante au laboratoire fabricant afin de lui assurer un retour sur investissement pour les frais de recherche et développement consentis.

Le choix de la qualité des excipients utilisés dépend ainsi des génériqueurs. Ces derniers peuvent décider de tirer au maximum les prix vers le bas, parfois au détriment de la qualité des matières premières, ou bien ils peuvent faire le choix d'utiliser des excipients de qualité afin de s'assurer une image de marque auprès du public et des professionnels de santé.

- **Les médicaments génériques sont de qualité douteuse car ils sont produits à l'étranger :**

Environ 95% des génériques commercialisés en France étaient fabriqués en Europe avec 55% de fabrication française en 2013 [32]. Cependant les matières premières sont généralement produites à l'étranger, avec plus de 80% issus de pays extérieurs à la communauté européenne. La mondialisation et le fractionnement des chaînes de production a abouti à une augmentation du recours à des sous-traitants pour les diverses étapes de synthèse des principes actifs

Les médicaments génériques, à l'instar des médicaments princeps, sont encadrés et contrôlés par les Autorités de Santé. Pour être commercialisés en France les médicaments doivent montrer patte blanche et fournir aux autorités, via le dossier d'AMM, une liste des matières premières utilisées associées à leur lieu de production et à des analyses physico-chimiques permettant d'assurer le contrôle qualité des produits.

Les fabricants de génériques sont contrôlés à intervalles réguliers par l'ANSM ou par les autorités de santé d'autres états dans le cadre de programmes de coopérations internationales. Ils ont également obligation de s'assurer de la qualité de leurs matières premières par la réalisation d'audits auprès de leurs fournisseurs et de leurs sous-traitants.

Cependant dans un rapport émis en 2012 l'IGAS [78] mettait en évidence un risque au niveau de la qualité des matières premières, généralement importées d'Inde ou de Chine, avec « de graves lacunes pouvant aller jusqu'à une falsification des données » de la part des producteurs. Le taux de non-conformité étant jugé malgré tout relativement bas.

Ce rapport relevait également un problème de qualité des études de bioéquivalence menées à l'étranger et particulièrement en Inde, avec des dysfonctionnements pouvant aller jusqu'à la falsification de ces études. Ainsi, l'inspection d'un centre d'études de bioéquivalence indien a mené au retrait en France de 25 spécialités en décembre 2014, puis de 4 autres spécialités en janvier 2015, suite à une inspection relevant des irrégularités dans les dossiers de bioéquivalence de médicaments produits entre 2008 et 2014. [79]

Cependant, le problème de qualité des matières premières concerne aussi bien les médicaments génériques que les médicaments princeps.

On notera également que ces dysfonctionnements ont pu être observés grâce aux contrôles menés par les autorités de santé, amenant alors un retrait du marché des produits concernés et à un retrait des agréments de conformité des entreprises sous-traitantes concernées.

L'ANSM travaille en coopération avec les autorités de santé d'autres états dans un but de coordination et de partage des inspections, sous l'égide de l'Agence Européenne du Médicament au niveau européen par exemple, afin de pouvoir couvrir et contrôler un plus grand nombre de sites.

- **Les médicaments génériques sont moins efficaces que les originaux et présentent plus d'effets indésirables que les princeps**

Plusieurs sources officielles se contredisent à ce propos.

En effet, le rapport de l'IGAS émis en septembre 2012 concluait à une équivalence thérapeutique des médicaments génériques par rapport à leurs princeps, mais précisait que plus de la moitié des études ayant permis d'aboutir à cette conclusion étaient basées sur des études de bioéquivalence (donc une comparaison des données de pharmacocinétique), et ne comportaient pas d'études cliniques [78] mettant en regard leur efficacité. Le Rapport de l'Académie Nationale de pharmacie émis en 2012 concluait également à une non infériorité des médicaments génériques par rapport à leur princeps et remettait en cause la qualité de plusieurs études ayant abouti à une conclusion inverse.

L'Académie nationale de médecine remettait en cause, dans son rapport de 2012, le principe de bioéquivalence et émettait des doutes sur la sécurité de la substitution de certaines classes de médicaments (comme les hormones thyroïdiennes). [80]

La Caisse primaire d'Assurance maladie est l'instigatrice d'une étude menée en 2012 comparant l'efficacité des différents génériques de la simvastatine et de leur princeps. Cette étude concluait à une non infériorité des médicaments génériques en démontrant que la non augmentation de la fréquence d'évènements cardiovasculaires graves sous génériques ; on relèvera cependant que cette étude ne comporte pas de mesures des taux de cholestérol, dont la baisse est l'effet direct attendu de ces médicaments.

L'assurance maladie diffuse, depuis plusieurs années des campagnes de promotion des médicaments génériques auprès du grand public assurant de leur efficacité. La dernière en date (de 2016) est intitulée « Devenir générique ça se mérite » [81] et explique dans son spot télévisuel « que pour devenir médicament générique, il faut 20 ans d'études et de pratique ». Cela peut créer la confusion à propos des études menées et de leur durée puisqu'en réalité, les 20 ans mentionnés font référence à la durée du brevet de protection de la molécule (durée après laquelle les laboratoires sont autorisés à commercialiser des copies du princeps : les génériques) et à la durée depuis laquelle les génériques sont apparus en France. Les études mentionnées, dans cette même campagne destinée aux professionnels de santé, sont celles mentionnées dans le rapport IGAS de 2012 et celle mentionnée précédemment sur les statines.

Gabriel Venner relevait, dans sa thèse en 2015, [82] les difficultés à trouver à l'échelle européenne des études de bonne qualité comparant directement l'efficacité des médicaments princeps et leurs génériques. Il observait ainsi des problèmes de méthodologie tels que : le caractère non randomisé de certaines études, une taille parfois faible des

population étudiées (non représentativité), des durées d'études parfois courtes, un manque de pertinence des critères d'étude ; mais aussi des problèmes tels que l'absence d'informations sur les investigateurs de l'étude ou sur les conflits d'intérêts concernant les auteurs.

Dans un rapport émis en 2017, la Food and Drug Administration (FDA) ne relevait pas d'augmentation de la fréquence des effets indésirables déclarés (au niveau national) pour les médicaments génériques et concluait donc à une équivalence de la tolérance entre génériques et médicaments de marque [83]. Elle émettait cependant une réserve sur le risque de sous-déclaration des effets indésirables par les praticiens (pour les deux types de médicaments).

Le récent scandale du Lévothyrox® médicament largement utilisé en France, dont la formulation a changé au cours de l'année 2017, apporte un nouveau doute sur l'efficacité et la tolérance des médicaments génériques (bien qu'il n'en soit pas un). Le changement d'excipient a consisté au remplacement du lactose par du mannitol et à l'ajout d'un conservateur, l'acide citrique. Or bien que la nouvelle formule soit généralement bien tolérée, un certain nombre de patients a vu son taux d'hormones thyroïdiennes déstabilisé, d'autres encore se plaignent d'asthénie, de douleurs musculaires, maux de tête, insomnies ou encore d'importantes chutes de cheveux (sans toutefois nécessairement présenter de modifications de leur TSH). Ce changement ayant été accompagné d'un changement de packaging, il n'est pas impossible d'attribuer ces effets secondaires à un effet nocebo. Suite à l'analyse des différentes déclarations de pharmacovigilance, il semblerait que seuls 0,59% de la population souffre d'effets secondaires [84]. L'ANSM réfute cependant la mise en cause de la nouvelle formule dans l'augmentation de ces effets secondaires, rappelant la qualité du produit et des études de bioéquivalence effectuées.

La majorité des études semble conclure à une efficacité similaire des médicaments génériques avec leur princeps.

### **3) PISTES DE DEVELOPPEMENT POUR UNE MEILLEURE ACCEPTATION :**

Comme nous avons pu le voir précédemment, plusieurs faits sont reprochés aux médicaments génériques, à tort ou à raison. Nous proposerons ici quelques pistes sur les moyens potentiellement utilisables, à différents niveaux, pour renforcer l'adhésion du public et des professionnels de santé aux médicaments génériques.

On retrouve, parmi les freins à l'utilisation des médicaments génériques, un manque de confiance en leur qualité : que ce soit la qualité des produits utilisés (principe actif ou excipients), la qualité de fabrication mais aussi la qualité et la fiabilité des études de bioéquivalence.

Cette confiance pourrait donc être renforcée par différentes mesures concernant directement les génériques comme :

- L'engagement des laboratoires génériqueurs à utiliser des excipients de qualité.
- Un renforcement des contrôles des fabricants de matières premières par les laboratoires mais aussi par les autorités de santé.
- Un rapatriement des études de bioéquivalence dans des pays dits « développés » de culture occidentale. En effet ces études sont majoritairement dans des pays lointains menées (en Inde, en Afrique du sud et aux USA), ce qui amène un doute quant à leur qualité (respect des protocoles, falsifications de données).
- La modification des essais de bioéquivalence : en menant les essais non plus uniquement sur la comparaison de produits administrés à dose unique mais en le faisant également pour des doses répétées.

Cependant ces mesures engendreraient un surcoût dans la production des médicaments génériques (dont l'intérêt est leur prix bas).

L'adhésion aux médicaments génériques pourrait également être améliorée grâce à des mesures ne modifiant pas leur mode de production actuel, comme :

- La mise en place de campagnes de communication vers les patients, axées sur la qualité et la sécurité des médicaments génériques, mais aussi sur les économies réalisées de façon annuelle. Cela permettrait à la fois aux patients de mieux comprendre comment sont produits les médicaments génériques et d'ôter à ces derniers leur image de contrefaçon, mais aussi de lever les doutes des patients quant au réel intérêt économique des médicaments génériques pour notre société et leur influence sur le déficit de la sécurité sociale. La notion d'intervalle de confiance à 90% est mal comprise d'une grande partie de la population ; une explication officielle claire sur les variations de quantités de produits acceptées entre un générique et son princeps améliorerait ainsi la confiance des patients.
- Une plus grande transparence sur l'origine des produits utilisés mais aussi sur les opérations de contrôle menées par les autorités.
- Une meilleure formation des professionnels de santé sur ces produits et en particulier sur les normes (quantité de produits) acceptées. Dans cette optique, le renforcement de la confiance des médecins dans les génériques permettrait également de renforcer celle des patients.
- L'apprentissage des médicaments en DCI pendant leurs études faciliterait également la prescription en DCI chez les futurs médecins.
- La suppression de la mention non substituable présenterait un gain de temps pour les médecins mais aussi une source de tension en moins avec les patients. Cependant cela remettrait en cause le principe du Tiers-payant contre générique et risquerait d'induire une baisse de la consommation des génériques.

Pour pallier aux risques de confusion par le patient, induits par l'introduction de médicaments génériques, les bonnes pratiques de dispensation incitent le pharmacien à noter

le nom du princeps correspondant au produit délivré sur l'ordonnance. En pratique, l'inscription directement sur l'emballage est bien plus fréquente. La dispensation d'un générique identique (de même laboratoire) lors de chaque délivrance permet également de limiter le risque de confusion.

Les laboratoires peuvent aussi agir en produisant des génériques dont l'aspect et le conditionnement se rapprochent de ceux du princeps.

## CONCLUSION :

Les médicaments génériques et biosimilaires sont des copies légales de médicaments originaux.

Ils représentent une manne d'économies pour l'Etat. Or dans un contexte de recherche de réduction du déficit de la sécurité sociale mais aussi d'augmentation du prix des nouveaux médicaments (avec une augmentation croissante de la part des médicaments biologiques dans l'arsenal thérapeutique), et de vieillissement de la population ; le recours à ces médicaments semble inévitable afin de garantir la viabilité du système de santé et l'accès des patients à l'innovation thérapeutique. En effet les médicaments génériques et biosimilaires permettent, grâce aux économies qu'ils génèrent d'éviter une inflation trop importante des dépenses de santé et ainsi de maintenir un certain équilibre de ces dernières.

L'investissement en recherche et développement nécessaire à leur mise au point est considérablement inférieur à celui nécessaire lors de la création d'un médicament original. Ceci ajouté au fait qu'ils bénéficient d'un allègement des données nécessaires à leur dossier d'autorisation (et donc les dispense de certaines études coûteuses), leur permet d'afficher un prix inférieur à celui de leur princeps. Ce ne sont pas pour autant des copies au rabais, puisqu'à l'instar de celle des médicaments princeps, leur production est encadrée par un certain nombre de normes et de procédures assurant ainsi leur qualité. L'Etat, par le biais de l'Agence Nationale de Santé du Médicament, se charge d'assurer le contrôle du respect de ces procédures par les divers intervenants prenant part à leur processus de fabrication.

Cependant malgré leur qualité et les preuves apportées de leur efficacité et de leur tolérance, médecins et pharmaciens sont parfois témoins, dans l'exercice de leurs fonctions, de l'inadaptation du traitement par un médicament générique chez certains patients.

Il serait particulièrement intéressant de mener une étude auprès des professionnels de santé quant à leurs habitudes de déclaration des effets indésirables auprès des organismes de pharmacovigilance, et en particulier de mener une étude auprès des médecins pour connaître leur réaction face à l'apparition d'effets indésirables présenté lors de l'utilisation d'un médicament générique par leur patients : apposition de la mention « non substituable », changement de molécule, déclaration de pharmacovigilance ?

# BIBLIOGRAPHIE :

[1] France, Législateurs, Article L5111-1 du Code de la Santé Publique paru au JORF le 27/02/2007. Disponible sur [www.legifrance.gouv.fr](http://www.legifrance.gouv.fr) .

[2] France, Législateurs, Ordonnance n°96-345 du 24 avril 1996 relative à la maîtrise médicalisée des dépenses de soins. JORF n°98 du 25 avril 1996. Disponible sur [www.legifrance.gouv.fr](http://www.legifrance.gouv.fr) .

[3] [https://fr.wikipedia.org/wiki/Essai\\_clinique](https://fr.wikipedia.org/wiki/Essai_clinique)

[4] Journal officiel de l'Union Européenne. Directive 2010/84/UE. Directive du Parlement européen et du conseil du 15 décembre 2010 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.

[5] AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT. « Les médicaments génériques : des médicaments à part entière » – Décembre 2012 31p

[6] [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir\\_2001\\_83/2001\\_83\\_ec\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83/2001_83_ec_en.pdf)

[7] AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT.

Septembre 2014 « [Formulaire de demande d'AMM/Avis aux demandeurs](#) ». pdf

[8] J.O.R.F du 27 février 2007

Loi 2007-248 du 26 février 2007 portant diverses dispositions d'adaptation au droit communautaire dans le domaine du médicament

[9] AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT. Liste des excipients à effets notoires. Dernière révision le 3 mars 2009. Disponible sur [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)

---

[10] ACADEMIE NATIONALE DE PHARMACIE.

Médicaments génériques. Rapport. Paris : Académie Nationale de Pharmacie, 2012, 38p.

Disponible sur

[http://www.acadpharm.org/dos\\_public/RAPPORT\\_GEnEriques\\_VF\\_2012.12.21.pdf](http://www.acadpharm.org/dos_public/RAPPORT_GEnEriques_VF_2012.12.21.pdf)

[11] ANSM « Les médicaments génériques : des médicaments à part entière » – Décembre 2012 p28

[12] Committee For Medicinal Products For Human Use (CHMP), Guideline on the investigation of bioequivalence. 20 janvier 2010. Disponible sur :

[http://www.emea.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2010/01/WC500070039.pdf](http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf)

[13] Imbaud D, Morin A, Picard S, Toujas F, « Evaluation de la politique française des médicaments génériques ». Rapport de l'Inspection générale des affaires sociales. Septembre 2012. Disponible sur [www.igas.gouv.fr](http://www.igas.gouv.fr)

[14] VLASTO, A.-P., Brevets et médicament en France. Pourquoi l'application du droit des brevets aux médicaments est-elle autant critiquée ? Médecine et droit, 2007.82 : p.25-32

[15] Institut national de la propriété industrielle. « Quelle est la procédure de délivrance d'un certificat complémentaire de protection ».

- [16] <http://www.schmitt-avocats.fr/monopoles-droits-proprieite-industrielle/le-certificat-complementaire-de-protection/>
- [17] Académie nationale de pharmacie. Rapport 2012 sur les médicaments génériques.pdf
- [18] Article R521-5 du code de la santé publique
- [19] Art. L.162-17-1 et R.163-7 III du code de la Sécurité sociale suite l'Ordonnance n°96-345 du 24 avril 1996-art. 22 J.O.R.F. du 25avril 1996-
- [20] ANSM. « Bonnes pratiques de distribution en gros ».
- [21] Parlement Européen, Directive 2011/62/UE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, en ce qui concerne la prévention de l'introduction dans la chaîne d'approvisionnement légale de médicaments falsifiés. JOUE du 1 juillet 2011. Disponible sur : [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir\\_2011\\_62/dir\\_2011\\_62\\_fr.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2011_62/dir_2011_62_fr.pdf) (dernière consultation le 30/05/2017).
- [22 ]Directive n° 2010/84/UE de l'Union Européenne
- [23]Rapport ANSM. « Les médicaments génériques : des médicaments à part entière ». Décembre 2012p 31
- [24] Rapport ANSM 2012 : « Role de l'ANSM dans le contrôle des médicaments génériques » p15
- [25] Rapport ANSM 2012 : « Role de l'ANSM dans le contrôle des médicaments génériques » p18
- [26] Rapport 2012 « Rôle de l'ANSM » dans le contrôle des médicaments génériques p19
- [27] J.O.R.F n°302 du 30 décembre 2012 – Article 19 de la loi 2011-212 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé
- [28] Avenant n°10 du 24/06/2016 à l'Accord national sur la délivrance des génériques du 06+/01/2006 , disponible sur le site de la sécurité sociale à l'adresse suivante : <https://www.ameli.fr/pharmacien/textes-referance/textes-conventionnels/accord-national-delivrance-generiques-avenants>
- [29] Le marché mondial des génériques perspectives 2016-2026. Implications stratégiques. p15. LEEM bilan économique du marché du médicament en 2016).
- [30] Generic Pharmaceutical Industry Yearbook. Torrey partners . GPhA Conference Edition, February 2016.
- 
- [31] Smart Pharma Consulting. Document de réflexion décembre 2016 : « Le marché mondial des génériques perspectives 2016-2026. Implications stratégiques » . P4
- [32] GEMME 2016 . « Le marché du médicament générique et biosimilaire en France » p5 disponible sur :

[http://www.medicamentsgeneriques.info/sites/default/files/assets/le\\_marche\\_du\\_medicament\\_generique\\_et\\_biosimilaire\\_en\\_france\\_-\\_constats\\_et\\_propositions\\_-\\_fevrier\\_2016.pdf](http://www.medicamentsgeneriques.info/sites/default/files/assets/le_marche_du_medicament_generique_et_biosimilaire_en_france_-_constats_et_propositions_-_fevrier_2016.pdf)

[33] LEEM bilan économique du marché du médicament en 2016 pdf disponible sur :  
<http://www.leem.org/article/marche-mondial-1>

[34] GEMME 2016 . « Le marché du médicament générique et biosimilaire en France » disponible sur :  
[http://www.medicamentsgeneriques.info/sites/default/files/assets/le\\_marche\\_du\\_medicament\\_generique\\_et\\_biosimilaire\\_en\\_france\\_-\\_constats\\_et\\_propositions\\_-\\_fevrier\\_2016.pdf](http://www.medicamentsgeneriques.info/sites/default/files/assets/le_marche_du_medicament_generique_et_biosimilaire_en_france_-_constats_et_propositions_-_fevrier_2016.pdf)

[35] Ministère des solidarités et de la santé. Sécurité sociale : fin du déficit en 2017. Disponible sur :  
<http://social-sante.gouv.fr/archives/archives-presse/archives-brevs/article/securite-sociale-fin-du-deficit-en-2017>

[37] Article 50 de la loi n° 2008-1330 du 17 décembre 2008 de financement de la sécurité sociale pour 2009. Disponible sur <http://www.legifrance.gouv.fr>

[38] Mutualité Française. « Rapport sur les médicaments génériques : 10 propositions pour restaurer la confiance » décembre 2012. 167p. 23 Article 50 de la loi n° 2008-1330 du 17 décembre 2008 de financement de la sécurité sociale pour 2009. Disponible sur <http://www.legifrance.gouv.fr>

[39] Décision du 9 mars 2009 de l'Union nationale des caisses d'Assurance Maladie relative à la création d'un contrat type d'amélioration des pratiques à destination des médecins libéraux conventionnés. Publié au JORF n°0093 du 21 avril 2009 Texte n°34. Disponible sur <http://www.legifrance.gouv.fr>

[40] « Non substituable », sanctions en vue : un médecin se voit réclamer une pénalité de 484 euros ». Le quotidien du médecin. Anne Bayle-Iniguez, Cyrille Dupuis. 15/05/2015. Disponible sur [https://www.lequotidiendumedecin.fr/actualites/article/2015/05/15/non-substituable-sanctions-en-vue-un-medecin-se-voit-reclamer-une-penalite-de-484-euros\\_755406](https://www.lequotidiendumedecin.fr/actualites/article/2015/05/15/non-substituable-sanctions-en-vue-un-medecin-se-voit-reclamer-une-penalite-de-484-euros_755406)

[41] Pharmacien Manager - février 2014 - n° 134 p5

[42] « trois points clés pour comprendre les remises ». Le moniteur des pharmacies. Cahier 1/N°3161/ 28 janvier 2017. Loan TRANTHIMY

[43] Caisse National d'Assurance Maladie\_ Lettre d'information aux pharmaciens du 24/09/16 disponible sur [http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/pharmaciens/vous-former-vous-informer/lettre-aux-pharmaciens-n-24\\_rhone.php](http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/pharmaciens/vous-former-vous-informer/lettre-aux-pharmaciens-n-24_rhone.php)

Liste des molécules et leur taux de substitution :  
[http://www.ameli.fr/fileadmin/user\\_upload/documents/JO\\_avenant\\_10.pdf](http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/JO_avenant_10.pdf)

[44] [http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/pharmaciens/votre-convention/accord-national-sur-les-generiques/avenant-n-10-a-l-accord-national-sur-les-generique\\_rhone.php](http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/pharmaciens/votre-convention/accord-national-sur-les-generiques/avenant-n-10-a-l-accord-national-sur-les-generique_rhone.php)

- [45] Institut de recherche et documentation en économie de la santé « Historique des Lois de financement de la Sécurité sociale en France » février 2013 74p. Mise à jour en février 2013. Disponible sur <http://www.irdes.fr/EspaceDoc/DossiersBiblios/LoisFinancementSecu.pdf>
- [46] London School of economics an political science. Wouters, Olivier J., Kanavos, Panos G. and McKee, Martin (2017) « Comparing generic drug markets in Europe and the U.S.: prices, volumes, and spending ». The Milbank Quarterly . ISSN 0887-378X
- [47] [48] [50] OECD. 2016 . « Reimbursed pharmaceutical market 2014 ».
- [49] « Médicaments génériques : droit/devoir de substitution, quote-part et potentiel d'économie. Analyse de la législation suisse et comparaison avec d'autres pays d'Europe ». Francesco D'Agostino. OCTOBRE 2010 MÉMOIRE N° 151 MASTER OF ADVANCED STUDIES EN ECONOMIE ET MANAGEMENT DE LA SANTE Université de Lausanne
- [51] Source GEMME. « Enjeux des médicaments biosimilaires ».
- [52] Légifrance. Code de la santé publique. Article L5121-1. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000026499732&cidTexte=LEGITEXT000006072665>
- [53] AFSSAPS « Rapport d'expertise : des médicaments issus des biotechnologies aux médicaments biosimilaires : état des lieux » juillet 2011. p5
- [54] Thèse pour l'obtention du diplôme d'état de docteur en pharmacie. Présentée et soutenue par Argentin Aurélie Laura. 2014. « Production, contrôle de la qualité et réglementation des biosimilaires : un challenge pour l'industrie pharmaceutique ».
- [55] Article L5125-23-3 de la loi n°2013-1203 du 23 décembre 2013 – art 47 du Code de la Santé Publique
- [56] Article 50 du projet de loi de financement de la sécurité sociale (PLFSS 2017)
- [57] Smart Pharma Consulting. « Perspectives du marché mondial des produits biosimilaires, focus sur le marché français ». 2015
- [58] GEMME. Enjeux des médicaments biosimilaires. Disponible sur <http://www.medicamentsgeneriques.info/enjeux-des-medicaments-biosimilaires>
- [59] <https://www.lesechos-etudes.fr/news/2017/09/04/medicaments-biosimilaires-quellesperspectives-sur-le-marche-francais/>
- [60] Source GEMME.2016. « Enjeux des médicaments biosimilaires ». Disponible sur : <http://www.medicamentsgeneriques.info/enjeux-des-medicaments-biosimilaires>
- [61] Source : Groupement pour l'élaboration et la réalisation de statistiques
- [62] « Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses. Propositions de l'Assurance Maladie pour 2018 Juillet 2017 ». Rapport au ministre chargé de la Sécurité sociale et au Parlement sur l'évolution des charges et produits de l'Assurance Maladie au titre de 2018 (loi du 13 août 2004)

- [63] « Médicaments biosimilaires : quelles perspectives sur le marché français ». Les échos, article du 4 septembre 2017. Hélène CHARRONDIÈRE. Disponible sur : <https://www.lesechos-etudes.fr/news/2017/09/04/medicaments-biosimilaires-quelles-perspectives-sur-le-marche-francais/>
- [64] « Actualités sur les biosimilaires » Agence Régionale de Santé Auvergne-Rhône-Alpes, 1ère journée régionale des pharmaciens hospitaliers, 12 janvier 2017. Dr Pascal PAUBEL
- [65] « Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses. Propositions de l'Assurance Maladie pour 2018 Juillet 2017 ». Rapport au ministre chargé de la Sécurité sociale et au Parlement sur l'évolution des charges et produits de l'Assurance Maladie au titre de 2018 (loi du 13 août 2004) p 66
- [66] LOI n° 2016-1827 du 23 décembre 2016 de financement de la sécurité sociale pour 2017 - Article 96 disponible sur le site [www.legifrance.gouv.fr](http://www.legifrance.gouv.fr)
- [67] LEEM. Observatoire sociétal du médicament. Disponible sur : <http://www.leem.org/sites/default/files/Observatoire-societal-du-Medicament2015.pdf>
- [68] Thèse pour l'obtention du diplôme d'état de docteur en Pharmacie. Thèse présentée et sout. MARTINEZ Caroline 2014. « Perception du médicament générique par les patients de Midi-Pyrénées : les catégories socio-professionnelles ont-elles une influence ? ».
- [69] Thèse pour l'obtention du diplôme d'état de docteur en médecine. Présentée par Laura ARROYO OLALLA, Romain CHOVELON, Kate LEWIS. « PAS DE GÉNÉRIQUES DOCTEUR ! Étude du refus de génériques et des facteurs associés en population adulte guadeloupéenne et martiniquaise recevant un traitement remboursable par l'assurance maladie ». 2015 .
- [70] Aline Sarradon, Marie-Anne Blanc, Murielle Faure. Des usagers sceptiques face aux médicaments génériques : une approche anthropologique. *Epidemiology and Public Health / Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique*, Elsevier Masson, 2007, 55, pp.179-185. <hal-00466795>
- [71] Thèse pour l'obtention du diplôme d'état de docteur en médecine. Thèse présentée et soutenue le 16 septembre 2014 par Andréa CORREIA « Le ressenti et le vécu des médecins généralistes face à l'arrivée des génériques : Étude qualitative auprès de 30 médecins du Doubs »
- [72] Thèse pour l'obtention du diplôme d'état de docteur en médecine. Présentée et soutenue par BESSON Maxence Jean Patrick le 12 octobre 2016. « Perception du médicament générique par les médecins généralistes de Saône-et-Loire et de Côte-d'Or ».
- [73] Thèse pour l'obtention du diplôme d'état de docteur en médecine. Présentée et soutenue publiquement le 4 juin 2013 par Vincent MAGNAVAL. « La mention « non substituable » de la prescription à la délivrance : comparaison des points de vue des médecins généralistes libéraux et de pharmaciens d'officine de la région Midi-Pyrénées ».
- [74] Thèse pour l'obtention diplôme d'état de Docteur en Médecine. Présentée et soutenue publiquement le 3 juin 2015 par Audrey POMERANC. « Ressenti des pharmaciens concernant la délivrance des médicaments génériques en officine de la région PACA ».

[75] Thèse pour l'obtention diplôme d'état de Docteur en Pharmacie. Présentée par Déborah PINHEIRO 2012. « Bilan en 2012 sur l'utilisation des biosimilaires : un équivalent du biomédicament de référence ou un générique biologique ? »

[76] Cécile Meunier. Opinion vis-à-vis des médicaments génériques : enquête auprès de 300 patients de pharmacies seinomarines, mise en évidence du rôle joué par le médecin traitant. Human health and pathology. 2013. <dumas-00967210>

[77] Davit BM, Nwakama PE, Buehler GJ, Conner DP, Haidar SH, Patel DT, Yang Y, Yu LX, Woodcock J. Comparing generic and innovator drugs : a review of 12 years of bioequivalence data from the United States Food and Drug Administration. *Ann Pharmacother*. 2009; 43(10): 1583-97

[78] INSPECTION GENERALE DES AFFAIRES SOCIALES. 2012. « Evaluation de la politique française des médicaments génériques ». Imbaud D., Morin A., Picard S., Toujas F.

[779] ANSM. Point d'information 28/07/2015

« La Commission européenne confirme la suspension des AMM de spécialités dont les essais de bioéquivalence ont été réalisés par la société GVK Biosciences ».

[80] Académie nationale de médecine. « Place des génériques dans la prescription ». Disponible sur: <http://www.academiemedecine.fr/publication100036458/>

[81] Ministère des solidarités et de la santé. Médicaments génériques à l'usage des professionnels. Disponible sur <http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/medicaments-generiques-a-l-usage-des-professionnels/article/des-outils-a-votre-disposition>

[82] Thèse pour l'obtention diplôme d'état de Docteur en Médecine. Présentée et soutenue publiquement Par Gabriel VENNÉ le 11 juin 2015. « L'efficacité thérapeutique des médicaments génériques est-elle identique à celle des médicaments d'origine. Une revue de la littérature ».

[83] Clin Drug Investig (2017) 37:1143–1152. Methodological Considerations for Comparison of Brand Versus Generic Versus Authorized Generic Adverse Event Reports in the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS)

Md. Motiur Rahman<sup>1</sup> • Yasser Alatawi<sup>1</sup> • Ning Cheng<sup>1</sup> • Jingjing Qian<sup>1</sup> • Peggy L. Peissig<sup>2</sup> • Richard L. Berg<sup>2</sup> • David C. Page<sup>3</sup> • Richard A. Hansen<sup>1</sup>

[84] ANSM. Rapport Lévothyrox du 10/10/17.

Disponible sur :

[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/824c8f2d371ee7b39415859451dc6730.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/824c8f2d371ee7b39415859451dc6730.pdf)

-

# LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

**Figure n° 1 :** « Métabolisme et élimination du médicament ».

[http://www.cnam.fr/depts/biologie/cours/blg121/cours/coursblg\\_20121\\_25\\_10\\_07.pdf](http://www.cnam.fr/depts/biologie/cours/blg121/cours/coursblg_20121_25_10_07.pdf)

**Figure n° 2 :** « Quelles formes galéniques pour quelles voies d'administration ? »

S. Demirdjian et al. Le médicament, ed. NATHAN

**Figure n° 3 :** « Exemple d'escalade de doses par palier dans les études cliniques de phase I »  
Cours du 04/11/2011. « Les différentes phases en recherche clinique ». Véronique Janis, Laurence Guery . Unité de recherche clinique du CH Lariboisière - St Louis. .DU IRC-TEC/session 2011/2012 .

**Figure n°4 :** « Les phases de recherche clinique : différences et similitudes » .J.J. Kiladjian. Centre d'investigations cliniques, Hôpital St Louis, Université Paris Diderot. Cours de M2 : Pharmacologie clinique et développement thérapeutique. Marseille 21 novembre 2011

**Figure n°5 :** Figure n°5 : « Structure du format CTD ». Organisation of the Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use M4 (R3). [www.ich.org](http://www.ich.org)

**Figure n°6 :** « Les canaux de distribution du médicament (en nombres) ». Cycle de distribution du médicament. LEEM\_2015\_4

**Figure n° 7 :** « Le cycle de vie du médicament » .

<http://pharmactuposition.blogspot.fr/2010/07/bilan-economique-entreprises-medicament.html> 2

**Figure n° 8 :** « Evolution des concentrations sanguines du médicament après administration extravasculaire ». <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/pharmacocinetique-et-variabilite-de-reponse-au-medicament/38-quantification-du-devenir-des-concentrations-plasmatiques>

**Figure n°9 :** « Mesure de la bioéquivalence : comparaison de 2 paramètres pharmacocinétiques ». [http://ifsi.upmc.fr/wp-content/uploads/2014/02/20170215-0841-IFSI\\_Pharmacocinetique\\_Poirier\\_Jean-Marie\\_2017.pdf](http://ifsi.upmc.fr/wp-content/uploads/2014/02/20170215-0841-IFSI_Pharmacocinetique_Poirier_Jean-Marie_2017.pdf)

**Figure n°10 :** « Schéma de l'intervalle de bioéquivalence ». Qu'est-ce que la biodisponibilité et la bioéquivalence ? . ANSM Fiche bioéquivalence juin 2016

**Figure n°11 :** « Les données nécessaires au dossier d'AMM : médicament princeps versus générique » <http://www.biogaran.fr/dossiers/medicaments-generiques/>

**Figure n°12 :** « La répartition du marché des génériques parmi 10 premières firmes mondiale ». Generic Pharmaceutical Industry Yearbook. Torrey partners . GPhA Conference Edition, February 2016. P7

**Figure n°13** : « Répartition des sites de production des médicaments génériques en France en 2013 ». GEMME 2016 . « Le marché du médicament générique et biosimilaire en France » disponible sur :

[http://www.medicamentsgeneriques.info/sites/default/files/assets/le\\_marche\\_du\\_medicament\\_generique\\_et\\_biosimilaire\\_en\\_france\\_-\\_constats\\_et\\_propositions\\_-\\_fevrier\\_2016.pdf](http://www.medicamentsgeneriques.info/sites/default/files/assets/le_marche_du_medicament_generique_et_biosimilaire_en_france_-_constats_et_propositions_-_fevrier_2016.pdf)

**Figure n° 14** : « 2017 la fin du trou de la sécurité sociale. Maladie le déficit est à son niveau le plus bas depuis 2001 ». <http://social-sante.gouv.fr/archives/archives-presse/archives-brevs/article/securite-sociale-fin-du-deficit-en-2017>

**Figure n°15** : « Planification des économies de la Branche maladie de la sécurité sociale pour 2017 », disponible sur [http://www.lemonde.fr/les-decodeurs/article/2016/09/26/la-reduction-du-trou-de-la-secu-en-trois-points\\_5003627\\_4355770.html](http://www.lemonde.fr/les-decodeurs/article/2016/09/26/la-reduction-du-trou-de-la-secu-en-trois-points_5003627_4355770.html)

**Figure n°16** : « Les différents indicateurs de la ROSP en 2016 », disponible sur : <http://solutionsmedicales.fr/gerer-un-cabinet/le-paiement-a-la-performance-p4p-ou-rosp>

**Figure n° 17** : « Part des dépenses publiques, privées et individuelles dans les dépenses totales de santé ». Source : base de données de la banque mondiale 2014

**Figure n°18** : « Classification des produits biologiques » Leem et Genopole , rapport de synthèse « Bioproduction 2008, Etat des lieux et recommandations pour l'attractivité de la France »

**Figure n°19** : « Différence d'homogénéité entre les médicaments produits par synthèse de chimique et biologique ». Source : ANSM, « Etats des lieux sur les médicaments biosimilaires » 2016

**Figure n°20** : « En quoi les médicaments biologiques diffèrent-ils des médicaments chimiques ? ». Source : Rapport 2014 « Les biosimilaires en 15 questions », Claude Lepen)

**Figure n° 21** : « Schéma des étapes de la synthèse des protéines chez les eucaryotes ». Source : Université d'Anger, Cours de biochimie « La synthèse des protéines »

**Figure n° 22** : « Le système de banque cellulaire ». Source : J-L. Prugnaud, J-H. Trouvin, Les biosimilaires, Springer, 2011.

**Figure n° 23** : « La technique de l'hybridome dans la production d'anticorps monoclonaux ». Source : Biotechnologies, Magniez Frédéric. « Les anticorps monoclonaux » .11 Mars 2008

**Figure n° 24:** « Schéma et nomenclature internationale simplifiés des différentes catégories d'anticorps monoclonaux » . Source : A.J. Scheen, « Nomenclature internationale des différents types d'anticorps monoclonaux », Rev Med Liège 2009; 64 : 5-6 : 244-247

**Figure n°25** : « Les vaccins simples à usage humains ». Source : J. F. Saluzzo, « La fabrication industrielle des vaccins et leurs contrôles »

**Figure n°26** : « Les principales étapes de la thérapie génique ». Source : <https://soutien.profexpress.com/therapies/>

**Figure n°27** : « Modélisation de la protéine CRISPRcas9 combinée avec son ARNguide ».

Source : <https://soutien.profexpress.com/therapies/>

**Figure n°28** : Contrôle de routine les plus fréquents des produits biologiques

Source : « Production, contrôle de la qualité et réglementation des médicaments biosimilaires : un challenge pour l'industrie pharmaceutique ». Argentin A.L . Thèse de pharmacie 2014 / TOU3 / 2116

**Figure n°29** : « Cadre juridique des biosimilaires au sein de l'UE ». Source : F. Bocquet

**Figure 30** : « Données requises pour l'évaluation d'un produit générique et d'un produit biosimilaire ». Source : ANSM. Rapport « Etat des lieux sur les médicaments biosimilaires » Mai 2016

**Figure n°31** : « Liste des médicaments biosimilaires ». Source : ANSM

[http://ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-biosimilaires/Les-medicaments-biosimilaires/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-biosimilaires/Les-medicaments-biosimilaires/(offset)/0)

**Figure n°32** : « Top 10 des médicaments les plus vendus dans le monde en 2016 ». Source IMS Health 2016

**Figure n°33** : « Biosimilaires ayant une AMM dans l'UE en décembre 2016 ». Source : « Actualités sur les biosimilaires » 12 janvier 2017 Dr Pascal PAUBEL. ARS Auvergne-Rhône-Alpes 1ère journée régionale des pharmaciens hospitaliers

**Figure n°34** : « Pays présentant la plus grande baisse de prix par marché depuis l'apparition des biosimilaires ». Source : « The Impact of Biosimilar Competition in Europe ». QuintilesIMS. Mai 2017

**Figure n°35** : « Pays présentant la plus grosse augmentation de volume par spécialité (entre 2016 et l'année précédant la mise sur le marché du premier biosimilaire) ». Source : « The Impact of Biosimilar Competition in Europe ». QuintilesIMS. Mai 2017

# ANNEXES

## Annexe 1 : « Classement mondial des 25 premières entreprises de génériques ». Generic Pharmaceutical Industry Yearbook. GPhA Conference Edition, February 2016. P25

### Top 25 Generic Companies Worldwide

Generic Sector Value Ranking – Torreya Insights

Value Rank	Name	Exchange/Ticker	HQ - Country	Company Type	Enterprise Value / Imputed Value (\$mm)	Revenue (2015, \$mm)	EBITDA (2015, \$mm)
1	Pfizer Established Pharma	NYSE:PFE	United States	Public Company	84,621	21,587	12,885
2	Teva Generics (including Allergan Gx)	NYSE:TTVA	Israel	Public Co Segment	70,301	9,546	7,607
3	Sandoz / Novartis	SWX:NOVN	Switzerland	Public Co Segment	36,495	9,310	3,985
4	Sun Pharma	NSE:SunPHARMA	India	Public Company	30,035	4,021	1,149
5	CRI Pharmaceutical	Private Company	China	Private Company	29,047	7,410	345
6	Yangtze River Pharma	Private Company	China	Private Company	28,185	7,190	NA
7	Mylan	NasdaqGS:MYL	United Kingdom	Public Company	28,170	9,429	3,010
8	EMS	Private Company	Brazil	Private Company	16,464	4,200	NA
9	Abbott Established Pharma	Segment: NYSE:ABT	United States	Public Co Segment	14,582	3,720	711
10	Hengrui	SHSE:600276	China	Public Company	13,235	1,401	376
11	Lupin	BSE:500257	India	Public Company	11,019	1,831	603.1
12	Fresenius - Kabi Generic Drugs	Public Segment	Germany	Public Co Segment	10,463	2,669	561
13	Aspen Pharmacare	JSE:APN	South Africa	Public Company	9,864	2,236	553
14	Endo Generics	NasdaqGS:ENDIP	Ireland	Public Co Segment	9,549	2,436	NA
15	Celltrion	KOSDAQ:A068270	South Korea	Public Company	9,534	452	192.0
16	Perrigo - Prescription Pharma	NYSE:PRGO	Ireland	Public Co Segment	7,868	1,073	540
17	Sanofi Generics	Public Segment	France	Public Co Segment	7,775	1,984	495.9
18	Dr. Reddy's	BSE:500124	India	Public Company	7,317	2,368	562.4
19	Sinochem - Rx Segment	Private Company	China	Private Company	7,200	7,044	NA
20	Hikma	LSX:HIK	United Kingdom	Public Company	6,503	2,058	327.0
21	Apotex	Private Company	Canada	Private Company	6,388	1,630	NA
22	GSK Mature Brands	Public Segment	United Kingdom	Public Co Segment	6,272	1,600	1,440
23	Cipla	NSE:CIPLA	India	Public Company	6,164	2,018	442
24	Zydus Cadila	BSE:532321	India	Public Company	6,164	1,384	282.5
25	Aurobindo	BSE:524804	India	Public Company	5,942	1,930	466

## **Annexe 2 : « Generic policies, 2016 ».**

Source : Health Systems in Transition. Vol. 18 No. 5 2016. « Pharmaceutical regulation in 15 European countries » Review 2016 .

Dimitra Panteli, Francis Arickx, Irina Cleemput, Guillaume Dedet, Helene Eckhardt, Emer Fogarty, Sophie Gerkens, Cornelia Henschke, Jennifer Hislop, Claudio Jommi, Daphne Kaitelidou, Pawel Kawalec, Ilmo Keskimäki, Madelon Kroneman, Julio Lopez Bastida, Pedro Pita Barros, Joakim Ramsberg, Peter Schneider, Susan Spillane, Sabine Vogler, Lauri Vuorenkoski, Helle Wallach Kildemoes, Olivier Wouters, Reinhard Busse

Country	Generic substitution	INN prescribing	Professionals entitled to prescription/substitution	Share of generics (latest available data)
Austria	No	No	Doctor	Volume: 52.1% Value: 46.9% (Reimbursed pharmaceutical market 2014, see footnote 8; <i>Source</i> : OECD, 2016a)
Belgium	Mandatory	No	Doctor/Pharmacist (only for antibiotics and anti-inflammatory medicines)	Volume: 32.7% Value: 14.0% (Reimbursed pharmaceutical market 2014; <i>Source</i> : OECD, 2016a)
Denmark	Yes	Not mandatory	Doctor/Pharmacist	Volume: 56.6% Value: 14.9% (Reimbursed pharmaceutical market 2014; <i>Source</i> : OECD, 2016a)
Finland	Mandatory	Not mandatory	Pharmacist (Doctor can prohibit substitution)	Volume: 40% Value: 17% (Total pharmaceutical market 2014; <i>Source</i> : OECD 2016a )
France	Incentivized	Mandatory	Pharmacist (Doctor can prohibit substitution)	Volume: 31.6% Value: 18.2% (Reimbursed pharmaceutical market 2014; <i>Source</i> : CEPS 2015)
Germany	Yes (see text)	Not mandatory	Doctor/Pharmacist	Volume: 81.0% Value: 36.2% (Reimbursed pharmaceutical market 2014; <i>Source</i> : OECD, 2016a)
Greece	Mandatory	Mandatory	Doctor/Pharmacist	Volume: 20.1% Value: 19% (Reimbursed pharmaceutical market 2014; <i>Source</i> : OECD, 2016a)

Poland	Yes	Not mandatory	Doctor/Pharmacist	Volume: 69% Value: 41% (2014; <i>Source</i> : Albrecht et al., 2015)
Portugal	Mandatory	Mandatory (brand name can be displayed additionally)	Pharmacist	Volume: 40.8% Value: 24.1% (Reimbursed pharmaceutical market 2014; <i>Source</i> : OECD, 2016a)
Spain	Mandatory	Mandatory	Doctor/Pharmacist	Volume: 47.6% Value: 21.8% (Reimbursed pharmaceutical market 2014; <i>Source</i> : OECD, 2016a)
Sweden	Mandatory	Not mandatory	Doctor/Pharmacist	Volume: 55% Value: 13% (2014; <i>Source</i> : Albrecht et al., 2015)
United Kingdom	Yes	Yes	Doctor/Pharmacist	Volume: 84.3% Value: 34.9% (Reimbursed pharmaceutical market 2014; <i>Source</i> : OECD, 2016a)

### Annexe 3 : Le principe de la thérapie cellulaire

Source : AFM Téléthon. Biothérapies

[http://www.genethon.fr/wp-content/uploads/2011/08/13-Therapie\\_cellulaire.pdf](http://www.genethon.fr/wp-content/uploads/2011/08/13-Therapie_cellulaire.pdf)



**Cellule souche :** cellule capable de s'autorenouveler en se divisant et de donner naissance à de nombreuses cellules qui se différencient en cellules matures du tissu d'origine.

**Différenciation cellulaire :** processus par lequel les cellules se spécialisent en un « type » cellulaire. Ex: une cellule souche de la moelle osseuse (tissu situé au centre des os) peut se différencier en globule rouge, globule blanc ou plaquette. La morphologie d'une cellule peut changer radicalement durant la différenciation, mais le matériel génétique reste le même.

#### Quel est le principe de la thérapie cellulaire :

- 1 Prélèvement des cellules soit chez le patient à traiter, soit chez un donneur
- 2 Si besoin, **purification des cellules** prélevées pour ne garder qu'un seul type cellulaire
- 3 Si besoin, **modification des cellules** si elles proviennent d'un patient dont l'origine de la maladie est génétique. Dans ce cas, les cellules prélevées devront être « corrigées » par transfert de gène. Cette opération combine thérapie génique et thérapie cellulaire (aussi appelée thérapie génique ex-vivo - cf fiche dédiée).
- 4 **Amplification des cellules**
- 5 **Réimplantation des cellules** chez le malade au niveau du tissu ou groupe cellulaire qui dysfonctionne.

À l'essai : greffe de cellules souches adultes musculaires (les myoblastes) pour le traitement de l'insuffisance cardiaque (par exemple après un arrêt cardiaque)

#### Quelles cellules prélever ?

- **cellules différenciées adultes :** par exemple la transfusion sanguine est la première thérapie cellulaire. Elle utilise des cellules adultes déjà spécialisées (globules rouges et/ou globules blancs et/ou plaquettes).
- **cellules différenciées foetales :** pour la maladie de Huntington (maladie neurodégénérative), certains patients ont reçu une greffe de neurones foetaux, après quoi l'état clinique des patients s'est amélioré.
- **cellules souches embryonnaires** (voir au dos)
- **cellules souches adultes :** naturellement présentes dans les organes, elles participent au renouvellement et à la réparation des tissus adultes. Exemples de thérapie cellulaire avec ce type de cellules :
  - **greffe de moelle osseuse :** après traitement de certains cancers ou dans certaines maladies, la moelle osseuse est détruite ou ne fonctionne plus. Pour y remédier, il est possible de greffer des cellules de moelle osseuse provenant soit du patient avant traitement soit d'un donneur compatible.




**- greffe de peau pour les grands brûlés**

Prélèvement de fragments de peau saine

Culture in vitro des cellules pour amplification

Greffe sur les zones à traiter

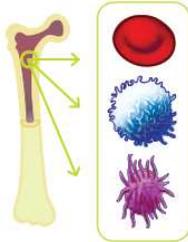
Réinjecter dans le sang: les cellules recolonisent la moelle osseuse et redonnent les différentes cellules du sang.

En se divisant, une cellule souche peut donner :

- soient deux cellules souches identiques - cas des cellules embryonnaires aux premiers stades,
- soient 1 cellule souche et 1 cellule qui entame un programme de différenciation (vers une spécialisation) - cas des cellules souches adultes.

## Les cellules souches adultes

Ex : moelle osseuse

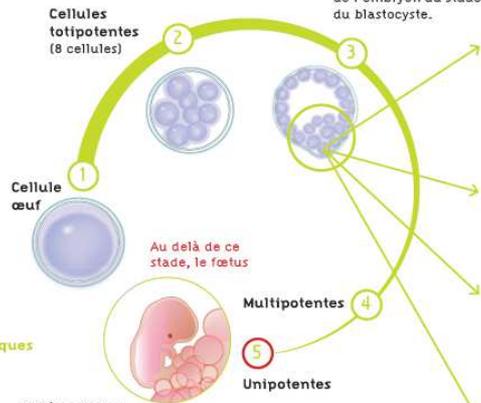


Différenciation d'une cellule souche de moelle osseuse en globule rouge, globule blanc et plaquette

- Différenciation limitée
- Rares (1/10 000 à 1/15 000 dans la moelle osseuse)
- Difficiles à isoler et à cultiver
- Pas de problème éthique

## Les cellules souches embryonnaires (CSE)

### Origines



### Caractéristiques

- Différenciation illimitée mais longue et difficile à obtenir
- Présentes en grand nombre
- Relativement faciles à cultiver
- Problèmes éthiques

Loi bioéthique : En France, la recherche sur l'embryon est interdite. Cependant, l'agence de biomédecine peut autoriser, à titre dérogatoire, pour 5 ans la réalisation de recherche à finalité thérapeutique sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires dans des conditions extrêmement contrôlées (décret n° 2006-121 du 6 février 2006).

**Pluripotentes**  
Les "CSE" sont issues de la masse interne de l'embryon au stade du blastocyste.

Cellules musculaires



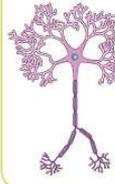
Cellules de peau



Cellules sanguines



Cellules nerveuses



## Les différentes cellules souches

Totipotente:	Pluripotente:	Multipotente:	Unipotente:
peut permettre le développement complet d'un individu.	peut donner n'importe quel type de cellules pour un individu.	peut donner plusieurs types de cellules spécialisées (ex: cellule souche de la moelle osseuse, de la peau, de l'intestin).	donne un seul type de cellule spécialisée.



LA RECHERCHE  
POUR GUÉRIR

## la thérapie cellulaire

### Thérapie cellulaire:

techniques qui consistent à remplacer des cellules déficientes ou disparues par des cellules saines. Il s'agit d'une greffe de cellules qui peuvent être prélevées sur la personne malade (autogreffe) ou sur un autre individu (donneur). La thérapie cellulaire est une technique médicale permettant de traiter trois grands types de pathologies: les cancers, les maladies neurodégénératives, (Parkinson, Alzheimer, Huntington...) et les pathologies entraînant la destruction de cellules, tissus, organes (cœur: infarctus, foie: cirrhose, muscles: myopathies, pancréas: diabète...)



Généthon

ecole-adn@genethon.fr  
01.69.47.11.70

**PROUCHANDY CECILE**

**LES MEDICAMENTS GENERIQUES ET BIOSIMILAIRES**

**THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNES**

---

La délivrance de médicaments est le cœur de métier du pharmacien d'officine. Il est à ce titre confronté à la délivrance des médicaments génériques et peu à peu à celle des biosimilaires. De nombreuses choses contradictoires peuvent être entendues à propos de ces médicaments, il est donc important pour le pharmacien de bien maîtriser les différentes notions qui y sont associées.

Après un rappel de ce que sont les médicaments, nous aborderons la notion de « médicaments génériques » : les critères à remplir pour être accepté en tant que tel, leur encadrement législatif et les intérêts économiques en jeu. Puis nous aborderons la notion de « médicaments biosimilaires » en rappelant tout d'abord ce que sont les médicaments biologiques et leurs particularités. Nous expliquerons ensuite ce que sont les médicaments biosimilaires, leur législation et leur intérêt économique mais aussi en quoi ils diffèrent des médicaments génériques. Enfin nous aborderons les freins à l'utilisation de ces différents médicaments et proposerons des pistes pour promouvoir leur développement.

---

Président : Mr Romuald MENTAVERRI, maître de conférences  
Directrice de Thèse : Mme Isabelle SIX, maître de conférences  
Membres : Mme Aline GENESTE, docteur en pharmacie  
Mr Mourtaza AKBARALY, docteur en pharmacie