

Générique et Notions d'équivalence

Dr KEDARI A

Introduction

Aucune spécialité pharmaceutique ou autre médicament y compris un générique ne peut être mis sur le marché Algérien sans qu'une autorisation de mise sur le marché (AMM) n'ait été délivrée par le ministère de la santé,

Pour obtenir cette AMM, un générique doit présenter plusieurs critères qui permettent de prouver sont équivalence thérapeutique par rapport au produits de référence (princeps)

Médicament générique

selon l'OMS

« Les génériques sont des **copies** de médicaments **princeps** tombés dans le domaine public, contenant la même quantité de PA et présentés sous la même forme pharmaceutiques.

Ces médicaments doivent être des **équivalents thérapeutiques** au produit princeps et sont de ce fait **interchangeables**. Ils doivent en outre présenter un avantage économique »

Les notions d'équivalence

Équivalence pharmaceutique

Équivalence biologique (bioéquivalence)

Équivalence thérapeutique

Équivalence pharmaceutique

- Deux médicaments équivalents pharmaceutiques (générique et princeps) doivent contenir la **même teneur** du **même PA** pour le **même dosage** dans des **formes pharmaceutiques de même espèce**. Ils doivent être administrés par la **même voie** et dans les mêmes conditions.

Bioéquivalence

- Deux médicaments contenant la même dose du même PA sont dits bioéquivalents ; s'ils présentent une **biodisponibilité similaire ou jugée équivalente** lorsqu'ils sont administrés à **posologie égale** chez un même individu,
- c-à-d la quantité de PA qui atteint le site d'action et la vitesse de ce phénomène soient identiques.

Équivalents thérapeutiques

- Ce sont des équivalents pharmaceutiques possédant pour une posologie et une indication identique le **même effet thérapeutique** : profils d'efficacité et de sécurité.
- Équivalence thérapeutique = équivalence pharmaceutique + bioéquivalence

Évaluation de la bioéquivalence

- Etude de bioéquivalence ou biodisponibilité comparative
- Tests de dissolution in vitro
- Etudes cliniques ou pharmacodynamiques

Etude de bioéquivalence ou biodisponibilité comparative

- C'est une étude de **biodisponibilité relative** entre générique et princeps
- A lieu Chez l'homme
- Consiste à mesurer des concentrations sanguines ou plasmatiques du PA ou de ses métabolites
- La BE est appréciée par l'égalité des surfaces sous la courbe AUC, mais également des Cmax, Tmax,

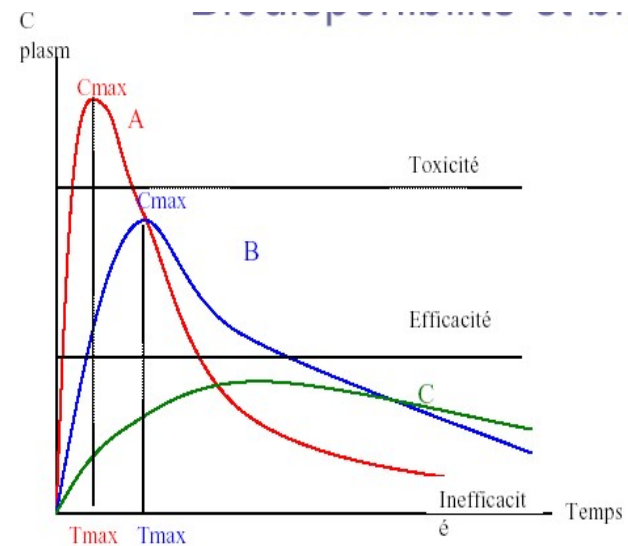
Evaluation des études de bioéquivalence

- Détermination des rapports test / référence pour AUC et C max
- médicaments sont dits bio équivalents si :

$$0.8 < F r < 1.25$$

$$0.8 < C \max / C \max \text{ réf} < 1.25$$

$$0.8 < T \max / T \max \text{ réf} < 1.25$$



Critères d'obligation et de
dispenses des études de BE

Intérêt de la classification BCS

- **Classification BCS (biopharmaceutical classification system)**

BCS Classe I
(BE: possibilité d'exonération)
([metoprolol](#))
Solubilité élevée
Perméabilité élevée

BCS Classe II
(BE: obligatoire)
([glibenclamide](#))
Solubilité Faible
Perméabilité élevée

BCS Classe III
(BE: obligatoire)
([Atenolol](#))
Solubilité élevée
Perméabilité Faible

BCS Classe IV
(BE: obligatoire)
([Hydrochlorothiazide](#))
Solubilité Faible
Perméabilité Faible

Critères d'obligation

1) Les Formes ***orales à libération immédiate***:

-*Molécules autres que BCS classe 1*

-*Molécule BCS classe1 présentant un des critères suivants:*

**Index thérapeutique faible,*

** Pharmacocinétique compliquée, ou Produits posant des problèmes de biodisponibilité.*

** Proportion élevée d'excipients,*

** molécules Indiquées dans un état grave*

NB: l'exonération basée sur la classification BCS ne s'applique qu'aux formes à libération immédiates.

Critères d'obligation

- 2) Médicaments à ***libération modifiée***
(libération prolongée et retardée)

- 3) Médicaments à action systémique autres que les solutions injectables (Suppo, dispositifs transdermiques..).

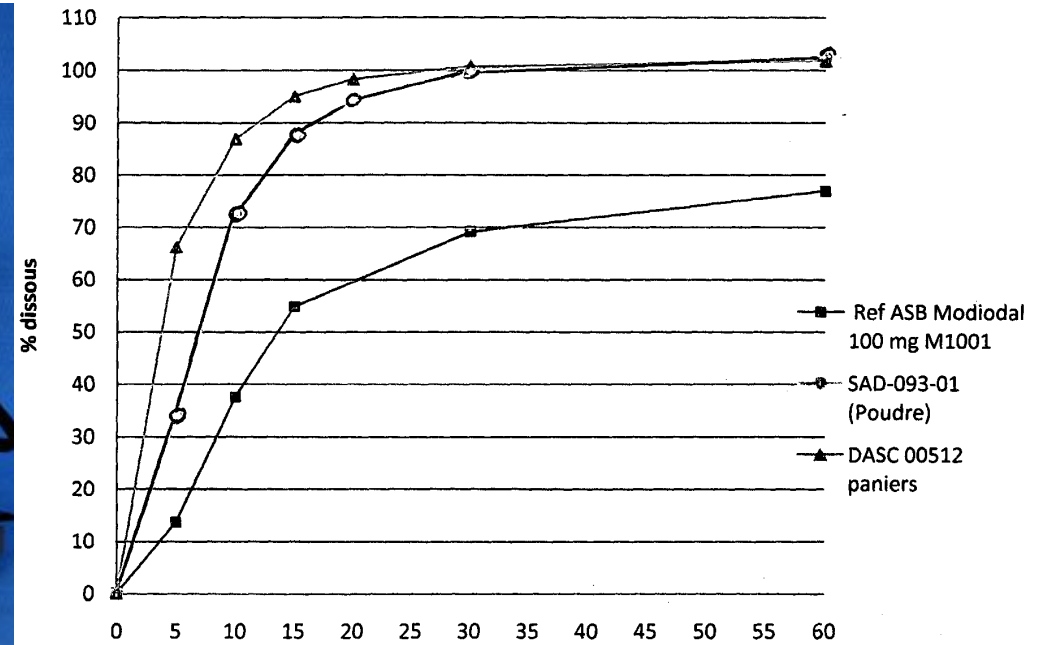
Critères de dispenses

- Molécules BCS classe 1 (qui ne présentent pas des critères d'obligation)
- Formes parentérales IV, SC, IM en solution aqueuse
- Les médicaments en solutions orales (**sirops, élixirs, teintures**)
- Formes en poudre destinées à être reconstituées en solution
- Médicaments à usage topique sans action systémique.
- Produits pour inhalation et pulvérisation

En Algérie

- Un seul centre de bioéquivalence : laboratoire national de contrôle des produits pharmaceutiques (LNCPP)
- Exonération des étude de BE pour les génériques fabriqués en Algérie
- Essais in vitro demandé quelque soit la classe BCS

Essai de dissolution



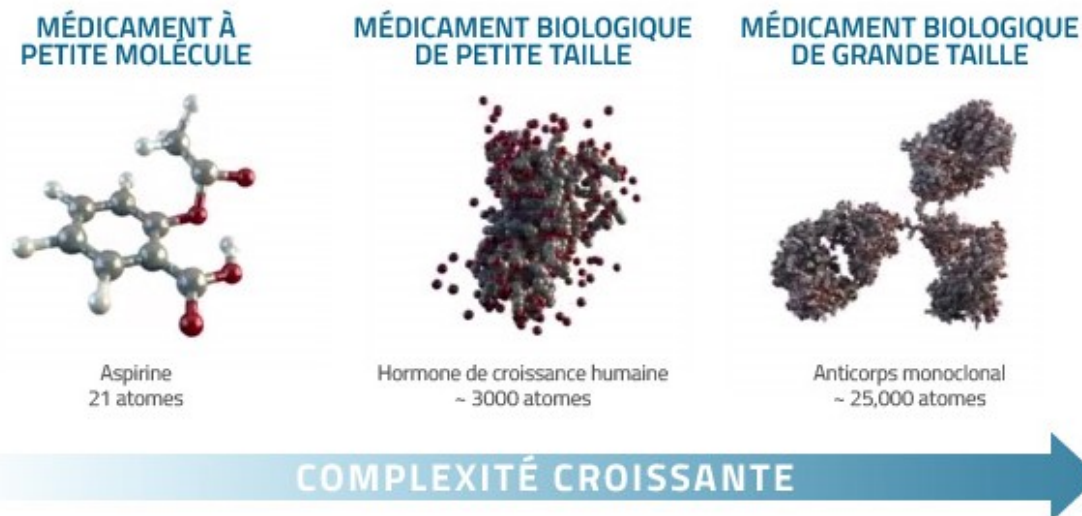
Cas particulier des biosimilaires

Les biosimilaires

- Tout médicament biologique dont le brevet est tombé dans le domaine public peut être copié. Cette copie est désignée comme biosimilaire.
- Un médicament biosimilaire est similaire à un médicament biologique dit de référence déjà autorisé.

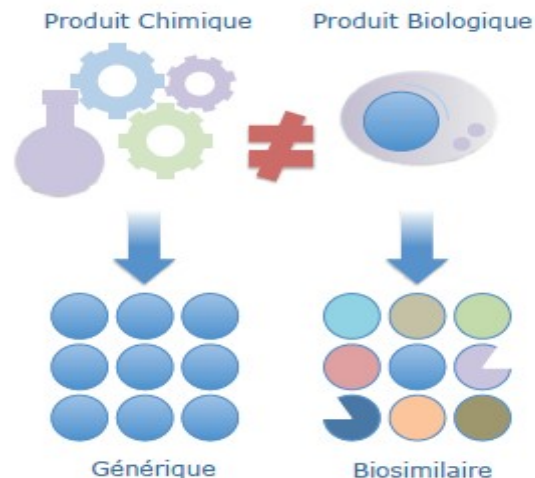
Les biosimilaires

- La production et la structure de ces médicaments biologiques sont complexes.
- Un médicament biologique est produit à partir d'une cellule ou d'un organisme vivant ou dérivée de ceux-ci.



Les biosimilaires

- En raison de la variabilité biologique de ces sources de production, des différences de fabrication sont inévitables et elles peuvent impacter les propriétés cliniques des produits.
- Les produits biosimilaires ne pouvant être strictement identiques au produit de référence, et ne peuvent être ainsi assimilés à des génériques des médicaments chimiques.



Les biosimilaires

- L'AMM n'est donc pas uniquement délivrée sur la seule base de la bioéquivalence pharmacocinétique ou autre test.
- Elle nécessite de soumettre plus de données dans les domaines de la qualité, de la sécurité mais aussi de l'efficacité clinique.

Les biosimilaires

- Les protéines recombinantes tels certains facteurs de la coagulation, érythropoïétines, facteur stimulant les colonies de granulocytes (G-CSF), gonadotrophines, hormone de croissance, interférons, interleukines et anticorps monoclonaux font partie des plus importants médicaments issus de la biotechnologie.

conclusion

- L'utilisation du générique est indispensable
- Le médecin joue un rôle important dans la prescription du générique
- Toute fois quelques médicaments posent parfois des problèmes lors du Switch (interchangeabilité):
 - Certaines Forme à libération prolongées
 - Molécules à pharmacocinétique compliquée:
antiépileptiques
 - Biosimilaires