

Cas des Génériques : Leur Spécificité

Philippe Maincent

Faculté de Pharmacie, Nancy

Définition:

Article L5121-1 du Code de la Santé Publique

- Comparaison avec une spécialité de référence
- Même composition qualitative et quantitative en principe(s) actif(s)
- Même forme pharmaceutique
- Bioéquivalence démontrée par études de biodisponibilité appropriées

Spécificités

- Spécialité de référence: doit avoir obtenu son AMM avec un dossier complet
- Formes orales pharmaceutiques à libération immédiate = même forme
- Commercialisation depuis plus de 10 ans
- Définition de 1996, base de l'évaluation lors de la création des Groupes de Travail sur les Médicaments Génériques

Evolution de la Définition

- Les différents sels, esters, éthers, isomères, mélanges d'isomères, complexes ou dérivés d'un principe actif 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

Exemple récent

- Clopidogrel (Plavix®), Sanofi-Aventis)
- Princeps = hydrogénosulfate
- Génériques = bésylate
- 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 fournies par le demandeur de l'AMM

Etudes de Bioéquivalence

- Nécessaires et obligatoires
 - Formes orales solides
 - Formes dispersées (suspensions, émulsions...)
 - Dispositifs transdermiques
 - Formes solides injectables (implants...)
- Possibilité de dispense
 - Solutions (toutes voies) y compris effervescents, comprimés solubles
 - Topiques : gels, crèmes...

Paramètres de Bioéquivalence

- C_{max} , $SSC(0-t)$, $SSC(0-\infty)$, T_{max}
- Intervalle de confiance du rapport des valeurs moyennes médicament générique médicament de référence de C_{max} et SSC doit être compris entre 80 et 125%

Paramètres de Bioéquivalence : cas des PA à marge thérapeutique étroite

- Mêmes paramètres
- Intervalle de confiance réduit entre 90 et 111%
- Exemples:
 - Ciclosporine
 - Levothyroxine
 - Antiépileptiques...

Dispense de Bioéquivalence

- Même formule
- Même comportement (essais de la Pharmacopée Européenne)
- Equivalence in vitro
- Qualité principe actif et formulation : comparaison des produits de dégradation

Stratégie de Développement

- Objectif: similarité in vitro
- Caractérisation physico-chimique du principe actif
- Caractérisation physico-chimique du princeps
- Propriété intellectuelle : règle des 10 ans n'exclut pas l'existence de PI

Cas des Formes Orales Solides

Paramètres de Comparabilité

- Dureté (si applicable)
- Désagrégation
- Dissolution (essai majeur et critique)
- Excipients/PA : compatibilité
- Nouveaux produits de dégradation... une ou plusieurs sources pour le PA

Formulation : les points critiques

- Caractéristiques physico-chimiques du PA et leur criticité éventuelle
 - Solubilité aqueuse
 - Distribution granulométrique
 - Sensibilité du principe actif à l'hydrolyse, à l'oxydation, à la lumière...
 - Polymorphisme
 - Caractère amorphe (stabilité)

Formulation :

Le Développement Pharmaceutique

- Devrait systématiquement décrire
- Le profil du produit en termes de qualité
- Identifier les attributs critiques du produit fini afin de définir ceux qui doivent être étudiés et contrôlés
- Justifier les excipients choisis et leur gamme de concentration

Formulation :

Le Développement Pharmaceutique

- Justifier le choix du procédé de fabrication
- Identifier les contrôles nécessaires au type de forme envisagé et à sa criticité
- Doit aussi tenir compte de la « criticité » éventuelle de la forme pharmaceutique

Le Développement Pharmaceutique: Les formes galéniques critiques

- Définition au sens guideline dans l'annexe II validation des procédés non standard
- Préparations pulmonaires
- Suspensions, émulsions, formes liquides dispersées
- Préparations à libération prolongée
- Dosage unitaire $\leq 2\%$
- Formes dépôt: microparticules biodégradables, liposomes, nanoparticules...

Aspect économique

- Régi par le prix accordé par CEPS
- - 55% par rapport au prix fabricant hors taxe de la spécialité de référence depuis le 1er Janvier 2009
- Choix des sources de PA et variations post-AMM
- Choix qualité des excipients (la plupart sont PE ce qui minimise les risques)

Aspect économique : réduire aussi les prix pour le demandeur d'AMM

- Au niveau du dossier pharmaceutique : apparition des pays émergents (Inde, Chine)
- Etudes de bioéquivalence: Inde
- Prix de Revient Industriel (PRI) : fabrication dans pays à main d'œuvre de coût moins élevé
- Attention particulière au moment de l'évaluation initiale et des variations

Le futur : Nouvelle guideline bioéquivalence des formes conventionnelles

- Application : Août 2010
- Essai de dissolution : 3 pH (1.2, 4.5, 6.8)
- Eventuellement autres pH pour lesquels la solubilité est minimale
- Utilisation de surfactifs non autorisée
- Dispense de bioéquivalence (biowaiver) : les autres dosages se comportent de la même façon dans les 3 milieux

Conditions classiques de l'essai de dissolution selon la nouvelle note de bioéquivalence

- Appareil: palette ou panier
- 900 ml (ou moins) de milieu à 37°C
- Agitation. Panier (généralement 50 rpm), palette (généralement 100 rpm)
- Prélèvements: 10, 15, 20, 30 et 45 min
- Tampons: (pH 1,2 mais aussi HCl 0.1N ou SGF sans enzyme), (pH 4,5), (pH 6,8 ou SIF sans enzyme)
- Conditions annexes: pas de surfactifs

Essai de dissolution: interprétation

- $\geq 85\%$ en 15 minutes = identique
- Si $\geq 85\%$ obtenu entre 15 et 30 minutes, profil de 3 points: 1 avant 15 min, 1 à 15 min et 1 proche de 85%. Etablir la similarité par f_2 ou autre test statistique
- Implications sur le caractère discriminant des essais de dissolution
- Recommandation PE: Q75% en 45 min

Détermination de la solubilité aqueuse selon la BCS

- Solubilité totale du plus fort dosage dans 250 ml de tampon entre pH 1 et 6,8 à 37°C
- Généralement 1.2, 4.5 et 6.8 + pKa si possible
- Conflit éventuel avec la concentration à saturation

BCS (Biopharmaceutics Classification System)

- BCS Classe I : très soluble dans l'eau et bonne absorption
- BCS Classe II : peu soluble dans l'eau et bonne absorption
- BCS Classe III : très soluble dans l'eau et mauvaise absorption
- BCS Classe IV : peu soluble dans l'eau et mauvaise absorption

Dispense de bioéquivalence (biowaiver) basée sur la BCS

- Uniquement pour les PA très solubles dans l'eau, dont on connaît les caractéristiques d'absorption in vivo ($\geq 85\%$) et sans fenêtre d'absorption = BCS Classe I
- Dissolution in vitro très rapide ($\geq 85\%$ en 15 min) ou rapide ($\geq 85\%$ en 30 min)
- Excipients à action potentielle sur la biodisponibilité sont qualitativement et quantitativement les mêmes

Biowaiver basé sur la BCS

- Eventuellement applicable aux PA de classe III (bonne solubilité aqueuse mais mauvaise absorption)
- Les autres conditions sont similaires aux PA de classe I

Application BCS

- Monographies (27) « Biowaiwer » téléchargeables sur www.fip.org/bcs
- Paracétamol
- Acyclovir
- Atenolol
- Doxycycline Hyclate
- Prednisone, prednisolone
- Verapamil...

Confiance dans les génériques ?

- Contrôles avant AMM
 - Inspection des sites de bioéquivalence inconnus
 - Inspection des études « suspectes » ou « déviantes »
- Contrôles post AMM
 - Selon la monographie de contrôle du princeps
 - Selon la monographie de contrôle du générique
- Actions

Confiance dans les génériques ?

Statistiques FDA

- 1985-86 : 224 études de bioéquivalence
 - 3,5% de différence dans les $SSC(0-\infty)$ entre le générique et le princeps
- 1997 : 127 études de bioéquivalence
 - 3,25% et 4,29% de différence respectivement dans les $SSC(0-\infty)$ et C_{max} entre le générique et le princeps
- 1996-2007 : 2070 études de bioéquivalence
 - 3,56% et 4,35% de différence respectivement dans les $SSC(0-\infty)$ et C_{max} entre le générique et le princeps

CONCLUSION

- Il pourrait ne pas être nécessaire (ni éthique) de conduire des études de bioéquivalence pour tous les principes actifs ni toutes les formes pharmaceutiques
- Nécessité de contrôles « in vitro » post AMM selon les monographies des dossiers
- Post AMM : Rôle primordial de l'Inspection Pharmaceutique