

Médicaments génériques Réglementation et Enjeux médico- économiques

Pr Philippe Lechat

Président de la COMEDIMS AP-HP
Marseille Réunion SFLS / VIROTEAM 31 Janvier 2019

Médicaments « génériques », Définition

- = copies « partielles » d'un médicament « princeps » fabriqué par synthèse chimique (par opposition aux biosimilaires) pour lequel il existe un titulaire d'AMM (propriétaire des brevets et bénéficiaire d'une durée de protection des données)
- Contiennent la **même quantité et qualité** de substance(s) active(s) que le princeps
- Ne contiennent pas forcément les mêmes excipients
- Même « forme pharmaceutique » = même voie d'administration (orale ou cutanée par ex)
- *mais peuvent se présenter sous une forme différente en ce qui concerne la forme, la couleur du comprimé ou de la gélule par rapport au médicament dit « princeps »*

Cadre des AMM de médicaments génériques

- AMM nationales : délivrées par ANSM
- AMM européennes délivrées in fine par l'ANSM
 - AMM par reconnaissance mutuelle (créée en 1995)
 - AMM par procédure décentralisée (créée en 2005)
- AMM par procédure européenne centralisée (1995)
 - Délivrée par la CE après avis du CHMP de l'EMA
 - Commercialisation possible dans les 28 états membres
 - sous un même nom de spécialité
 - 18% = génériques (200/1200 depuis 1995)

Annexes de l'AMM : Résumé des caractéristiques du produit (RCP) strictement identique à celui du princeps sauf en ce qui concerne les excipients (rubrique 6.6)

Médicaments « génériques »

Dénomination (appellation)

Leur nom est habituellement celui de la substance active (dénomination commune internationale, DCI) suivie du nom du laboratoire

Exemples :

■ Princeps = Clamoxyl 500 mg gélule

■ Générique = Amoxicilline Mylan 500 mg gélule

■ Princeps = coaprovel 300mg /12.5 mg comprimé pelliculé

■ Générique = Irbésartan / hydrochlorothiazide Arrow Génériques 300 mg /
12.5 mg comprimé pelliculé

Rôle des excipients

(utilisés pour les princeps ET pour les génériques)

- Remplissage des comprimés et gélules
- Conservation, stabilité
- Consistance, Goût, couleur, Désintégration, Dissolution Etc...
- *Exemples : stéarate de magnésium, parfum menthe, crospovidone, glycérides, hypromellose, croscarmellose, macrogol, dioxyde de titane, silice colloïdale etc...*
- Dénués d'actions thérapeutiques mais certains excipients peuvent induire des effets indésirables
 - ▶ = excipients à effets notoires = risque de mauvaise tolérance
 - ▶ Impact lors de la substitution par le pharmacien

On entend par excipient à effet notoire tout excipient dont la présence peut nécessiter des précautions d'emploi pour certaines catégories particulières de patients (ex : alcool chez la femme enceinte)

EXCIPIENT 1 : APROTININE
EXCIPIENT 2 : HUILE D'ARACHIDE EXCIPIENT
EXCIPIENT 3 : ASPARTAM (E951)
EXCIPIENT 4 : COLORANTS AZOÏQUES
EXCIPIENT 5 : BAUME DU PEROU
EXCIPIENT 6 : CHLORURE DE BENZALKONIUM
EXCIPIENT 7 : ACIDE BENZOÏQUE ET BENZOATES
EXCIPIENT 8 : ALCOOL BENZYLIQUE
EXCIPIENT 9 : HUILE DE BERGAMOTE BERGAPTENE
EXCIPIENT 10 : BRONOPOL
EXCIPIENT 11 : HYDROXYANISOLE BUTYLE (E320)
EXCIPIENT 12 : HYDROXYTOLUENE BUTYLE (E321)
EXCIPIENT 13 : HUILE DE RICIN POLYOXYL ET HUILE DE RICIN POLYOXYL HYDROGENEE
EXCIPIENT 14 : ALCOOL CETOSTEARYLIQUE Y COMPRIS ALCOOL CETYLIQUE
EXCIPIENT 15 : CHLOROCRESOL
EXCIPIENT 16 : DIMETHYL SULFOXYDE.
EXCIPIENT 17 : ETHANOL
EXCIPIENT 18 : FORMALDEHYDE
EXCIPIENT 19 : *FRUCTOSE*
EXCIPIENT 20 : *GALACTOSE*
EXCIPIENT 21 : *GLUCOSE*
EXCIPIENT 22 : GLYCEROL
EXCIPIENT 23 : HEPARINE (EN TANT QU'EXCIPIENT)
EXCIPIENT 24 : *SIROP DE GLUCOSE HYDROGENE (OU MALTITOL LIQUIDE)*
EXCIPIENT 25 : *SUCRE INVERTI*
EXCIPIENT 26 : *LACTITOL, E966*
EXCIPIENT 27 : *LACTOSE*

Liste des excipients à effets notoires Site de l'ANSM

Informations 2003

Voie

Orale

Seuil

Zéro

Information Notice

Contient une source de phénylalanine. Peut être dangereux pour les sujets atteints de phénylcétonurie.

Commentaires :

Non renseignés

Informations 1999

RCP

Contre-indications :

en cas de phénylcétonurie, en raison de la présence d'aspartam.

NOTICE

Dans quel cas ne pas utiliser ce médicament :

en cas de phénylcétonurie (maladie héréditaire dépistée à la naissance), en raison de la présence d'aspartam.

Liste des excipients ayant un effet notable :

Aspartam (source de phénylalanine) (E 951)

Recommandations 2008

RCP

4.3. Contre-indications

En raison de la présence d'aspartam, ce médicament est contre-indiqué en cas de phénylcétonurie.

NOTICE

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT <DE PRENDRE> <D'UTILISER> xxx ?

« *Contre-indications* »

<Ne prenez> <N'utilisez> jamais XXX :

En cas de phénylcétonurie (maladie héréditaire dépistée à la naissance), en raison de la présence d'aspartam.

Médicaments génériques

conditions d'autorisation de mise sur le marché et de commercialisation

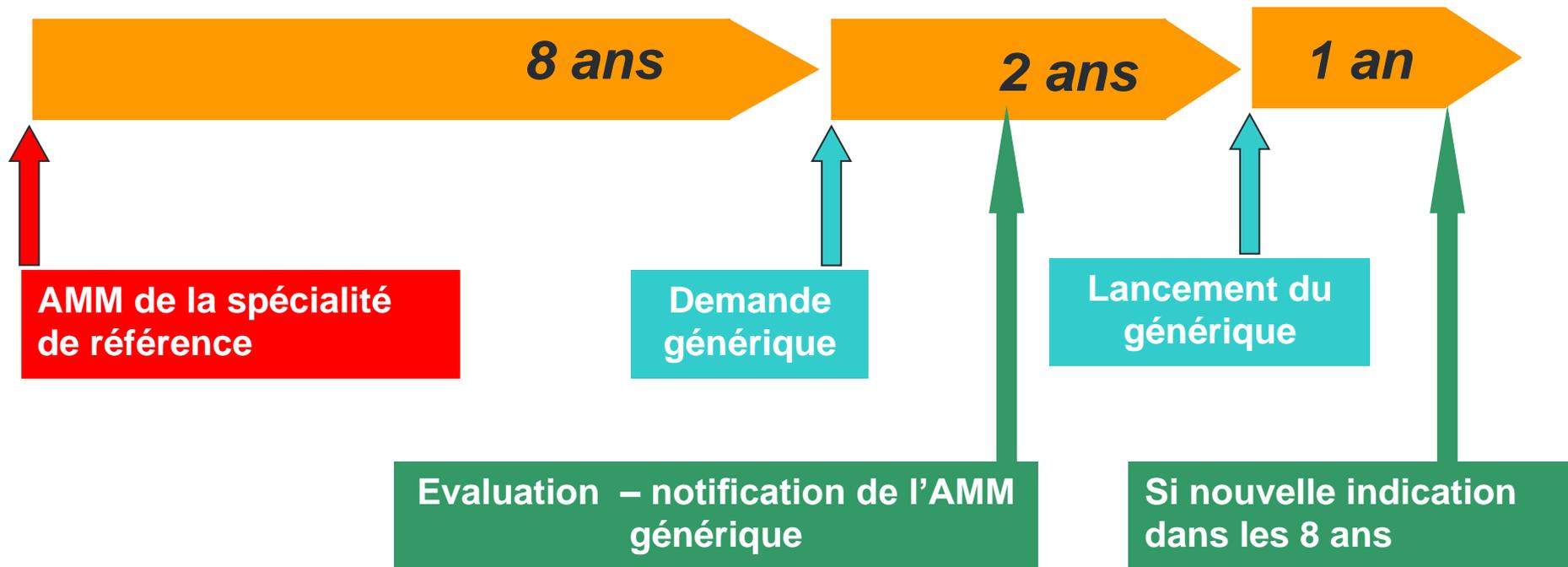
- Règles de protection des données et des brevets du « princeps »
- AMM d'un générique = mêmes exigences de qualité que pour n'importe quel médicament princeps + démonstration de « bioéquivalence »
- Inscription par l'ANSM du générique dans le groupe correspondant du répertoire des génériques = autorise la substitution par le pharmacien
- Le répertoire contenait fin octobre 2012 :

421 principes actifs, 1139 groupes génériques,

1096 spécialités de référence

7769 spécialités génériques

8 + 2 (+1) - durée de protection des données

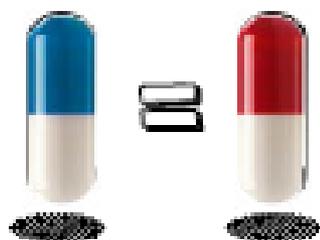


BIOÉQUIVALENCE

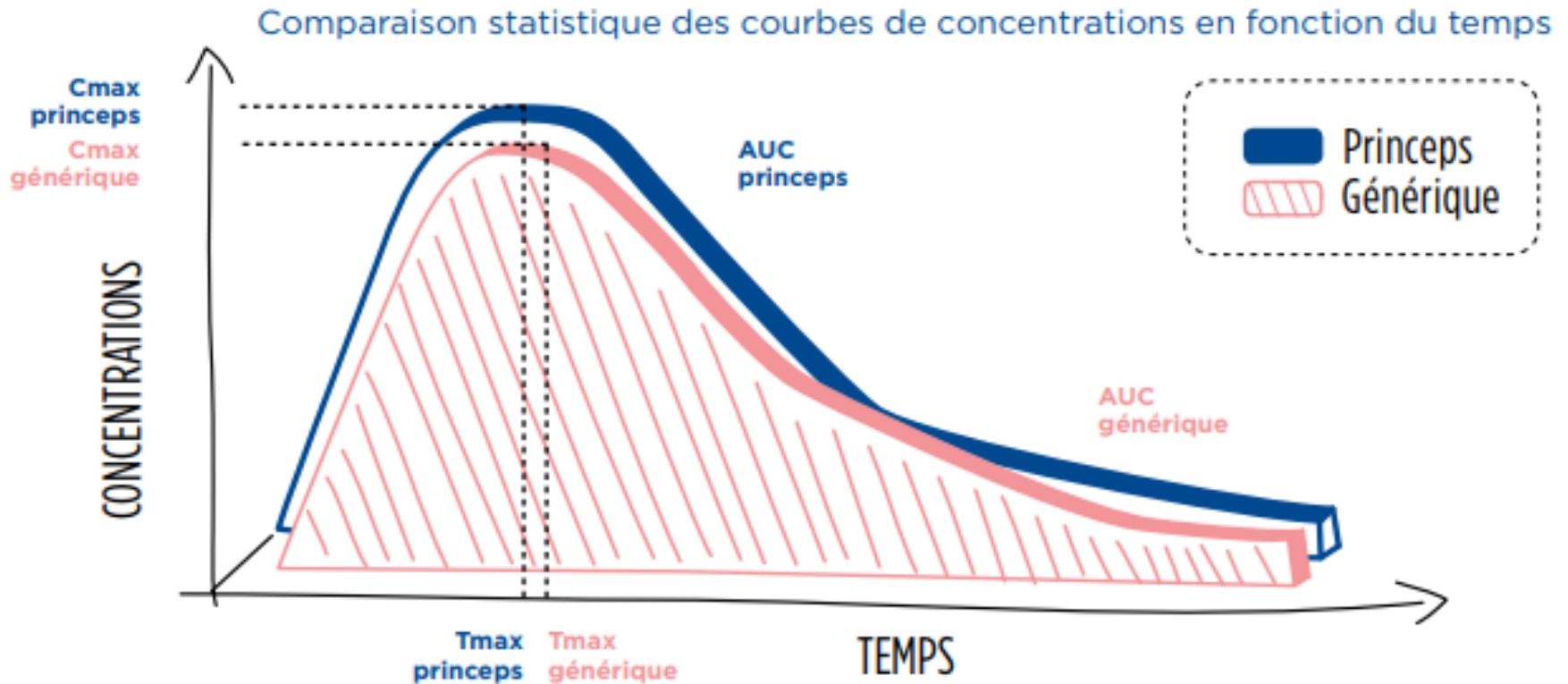


Équivalence des biodisponibilités entre princeps et médicaments génériques

**Même quantité
de principe
actif dans
la circulation
sanguine**



**Même vitesse
d'absorption
du principe
actif dans la circulation
sanguine**

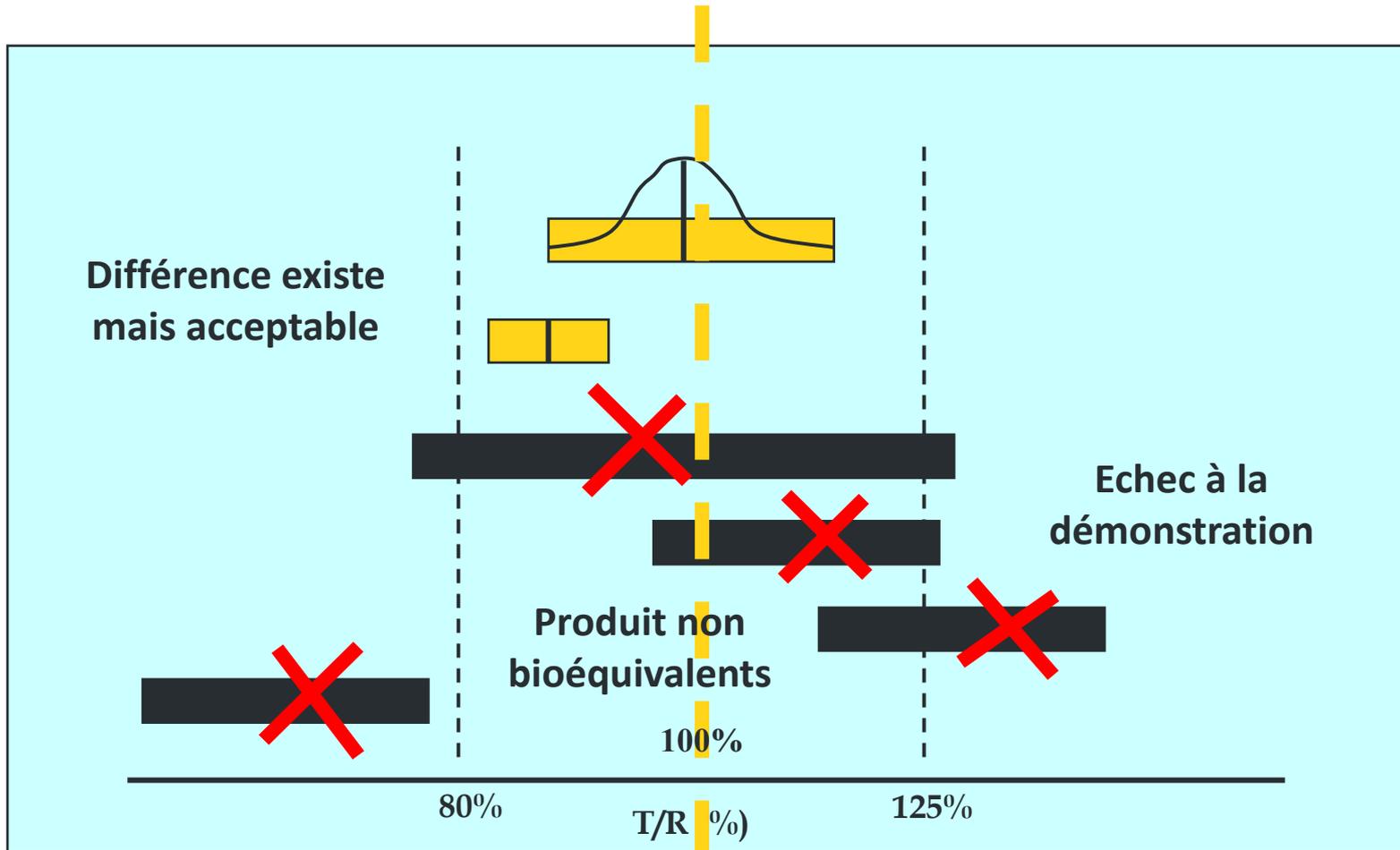


Calcul du rapport des moyennes des AUC et C max et de son intervalle de confiance
Acceptation de la bioéquivalence si IC 90% compris entre 0,80 et 1,25

- Calcul du rapport d'exposition générique / princeps
- Rapport des aires sous courbe / Rapport des Cmax
- Calcul de l'intervalle de confiance à 90% du rapport de ces moyennes
- Acceptation de la bioéquivalence si cet IC est compris entre 0,80 et 1,25
- Bornes d'acceptation resserrées à 0,90-1,11 si le médicament est à marge thérapeutique étroite

Selon la FDA sur 2 070 études de bioéquivalence soumises entre 1996 et 2007 dans des dossiers de médicaments génériques la **différence** des AUC et Cmax entre médicament générique et médicament princeps était en moyenne **inférieure à 5 %**. (Davit BM et al, Ann Pharmacother, 2009)

Résultats des études de bioéquivalence



ANSM : Répertoire des groupes génériques et des génériques

Le répertoire des groupes génériques liste pour chaque médicament princeps l'ensemble des médicaments génériques ayant obtenu une AMM générique. Les groupes génériques sont classés par dénomination commune et voie d'administration. Un groupe générique correspond à :

- une dénomination,
- un dosage,
- une forme pharmaceutique.

Voie orale

Groupe générique : AMOXICILLINE 1 g - CLAMOXYL 1 g, comprimé dispersible

	Spécialités pharmaceutiques	Excipients à effet notoire
R	CLAMOXYL 1 g comprimé dispersible, Laboratoire GLAXOSMITHKLINE, LABORATOIRE GLAXOSMITHKLINE - MARLY LE ROI (exploitant).	Aspartam
G	AMODEX 1 g comprimé dispersible, BOUCHARA-RECORDATI, LABORATOIRES BOUCHARA RECORDATI - PUTEAUX (exploitant).	Aspartam
G	AMOXICILLINE ALMUS 1 g comprimé pelliculé dispersible, BIOGARAN, ALMUS FRANCE - GENNEVILLIERS (exploitant).	Aspartam, Sorbitol
G	AMOXICILLINE ALTER 1 g comprimé dispersible, LABORATOIRES ALTER.	Lactose, Sodium.
G	AMOXICILLINE ARROW 1 g comprimé pelliculé dispersible, ARROW GENERIQUES, ARROW GENERIQUES - LYON (exploitant).	Aspartam, Sorbitol
G	AMOXICILLINE BIOGARAN 1 g comprimé dispersible, Laboratoire GLAXOSMITHKLINE, BIOGARAN - COLOMBES (exploitant).	Aspartam
G	AMOXICILLINE BIOS TABILEX 1 g comprimé dispersible, (L'AMM de cette spécialité est supprimée), SANDOZ.	Aspartam

Groupe générique : AMOXICILLINE 500 mg - CLAMOXYL 500 mg, gélule

	Spécialités pharmaceutiques	Excipients à effet notoire
R	CLAMOXYL 500 mg, gélule, Laboratoire GLAXOSMITHKLINE, LABORATOIRE GLAXOSMITHKLINE - MARLY LE ROI (exploitant).	
G	AMODEX 500 mg, gélule, BOUCHARA-RECORDATI, LABORATOIRES BOUCHARA RECORDATI - PUTEAUX (exploitant).	
G	AMOXICILLINE AC TAVIS 500 mg, gélule, ATHLONE LABORATORIES LIMITED, AC TAVIS FRANCE - LE PLESSIS ROBINSON (exploitant).	
G	AMOXICILLINE ALMUS 500 mg, gélule, BIOGARAN, ALMUS FRANCE - GENNEVILLIERS (exploitant).	
G	AMOXICILLINE ALTER 500 mg, gélule, LABORATOIRES ALTER.	
G	AMOXICILLINE ARROW 500 mg, gélule, ARROW GENERIQUES, ARROW GENERIQUES - LYON (exploitant).	
G	AMOXICILLINE BIOGARAN 500 mg, gélule, Laboratoire GLAXOSMITHKLINE, BIOGARAN - COLOMBES (exploitant).	
G	AMOXICILLINE CRISTERS 500 mg, gélule, CRISTERS, CRISTERS - SURESNES (exploitant).	
G	AMOXICILLINE EG 500 mg, gélule, EG LABO - Laboratoires EuroGenerics, EG LABO - LABORATOIRES EUROGENERICS - BOULOGNE BILLANCOURT (exploitant).	

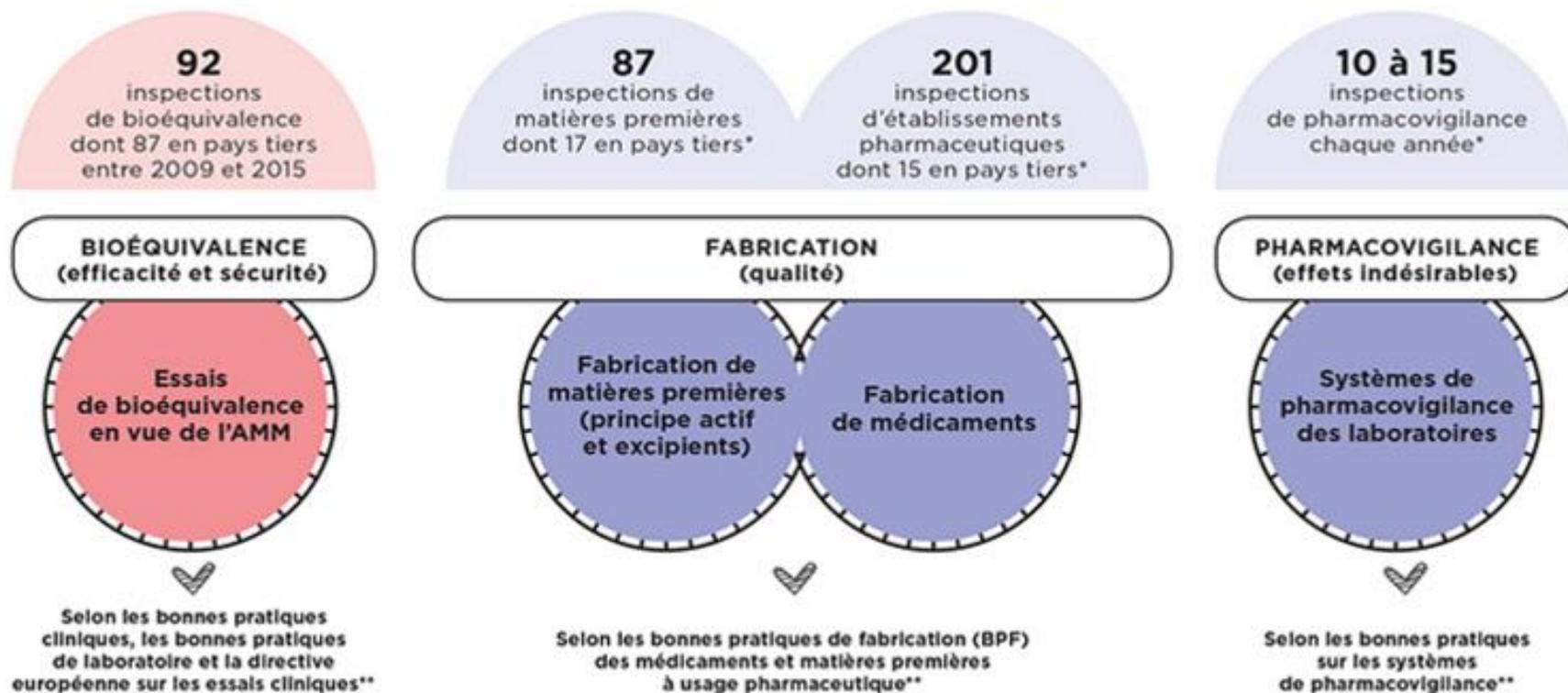
Inscription des génériques dans des groupes génériques par l'ANSM et classés par substance active (DCI)

Groupe générique : IRBESARTAN 300 mg + HYDROCHLORO THIAZIDE 12,5 mg - COAPROVEL 300 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé

	Spécialités pharmaceutiques	Excipients à effet notoire
R	COAPROVEL 300 mg/12,5 mg comprimé pelliculé, SANOFI PHARMA BRISTOL-MYERS SQUIBB, SANOFI AVENTIS FRANCE - PARIS (exploitant).	Lactose.
G	COABESART 300 mg/12,5 mg comprimé pelliculé, MEDIPHASANTE, MEDIPHASANTE SN - COURTABOEUF (exploitant).	Lactose.
G	IFIRMACOMBI 300 mg/12,5 mg comprimé pelliculé, Krka, dd, Novo mesto.	
G	IRBESARTAN HYDROCHLORO THIAZIDE TEVA 300 mg/12,5 mg comprimé pelliculé, TEVA PHARMA BV, TEVA SANTE - COURBEVOIE (exploitant).	
G	IRBESARTAN HYDROCHLORO THIAZIDE ZENTIVA 300 mg/12,5 mg comprimé pelliculé, SANOFI AVENTIS GROUPE, SANOFI AVENTIS FRANCE - PARIS (exploitant).	Lactose.
G	IRBESARTAN/HYDROCHLORO THIAZIDE ARROW GENERIQUES 300 mg/12,5 mg comprimé pelliculé, ARROW GENERIQUES, ARROW GENERIQUES - LYON (exploitant).	

- En règle, les lieux de production des matières premières sont distincts de ceux des produits finis
- Les lots de médicaments fabriqués en dehors de la communauté européenne doivent être contrôlés par les laboratoires eux-mêmes
- Récente enquête du GEMME : Production des génériques (produits finis) dans 55% des cas en France et dans 97% des cas en Europe (Espagne et Italie)

Contrôles qualité et inspections



Les chiffres de 2015

Ont été analysés :

- une quinzaine de molécules représentant environ 120 spécialités inscrites au répertoire des génériques (Atorvastatine, Bromazépam, Capécitabine, Desloratadine, Levetiracétam, Montélukast, ...)
- 7 séries de matières premières représentant environ 80 lots (Carvedilol, Galantamine, Indapamide, Telmisartan, ...)

Les échantillons ont été majoritairement fournis par les laboratoires (titulaire de l'AMM) sur la base de lots présélectionnés par l'ANSM et dans certains cas prélevés directement par l'Inspection sur les sites de fabrication.

Comme les années précédentes, aucune différence significative de qualité n'a été mise en évidence entre les génériques et leur référence.



Le nombre et la nature des défauts de qualité observés sont comparables entre les spécialités génériques et non génériques, ainsi que pour les matières premières contrôlées.

Les défauts de qualité font l'objet d'un suivi et peuvent conduire à des décisions allant jusqu'au retrait de lot.

Implications pour le médecin prescripteur de la mise sur le marché des médicaments génériques

Modalités de prescription :

- Actuellement : Possibilité pour le médecin d'inscrire sur l'ordonnance « non substituable » s'il ne souhaite pas que le pharmacien opère une substitution par un générique
- Loi de décembre 2011 sur le médicament : la prescription des médicaments devra comporter obligatoirement (mais pas forcément exclusivement) la Dénomination Commune Internationale (DCI) (à partir de janvier 2015) (avec quelques exceptions notamment au-delà de deux principes actifs)

Prescription en « DCI » et non plus en « spécialité » :

- ▶ ex = « amoxicilline 500 mg gélule trois fois par jour » (= prescription en DCI)
- ▶ au lieu de « Clamoxyl 500 mg gélule trois fois par jour » (= prescription en spécialité)

Implications pour le médecin

- Nécessité d'accompagnement de la prescription pour ne pas décourager la substitution par le pharmacien !
- Une grande partie de l'efficacité thérapeutique d'une ordonnance dépend de la manière avec laquelle elle est délivrée +++

Implications pour le pharmacien

= Responsable de la validation pharmaceutique des ordonnances des médecins

- Doit systématiquement proposer la substitution par un générique lorsque le médicament prescrit est « génériqué » (appartenance à un groupe générique du répertoire de l'ANSM)
- Doit vérifier l'impact des excipients lors d'une substitution (informations disponibles sur le site de l'ANSM dans le répertoire des génériques)
- Le pharmacien doit tenter d'assurer le maintien de l'approvisionnement des mêmes génériques (notamment pour les personnes âgées)

- **Forme et couleur des comprimés / gélules = différents entre princeps et génériques et entre génériques entre eux (*modification récente de la loi autorisant la copie de forme et de couleur*)**

➔ - **Risque de confusion (surtout chez les sujets âgés avec poly-médications)**

- **Efficacité identique**

- **Tolérance identique sauf rares exceptions en relation avec certaines intolérances aux excipients à effets notoires s'ils sont différents entre princeps et génériques**

- **Possibilité de refus du générique par le patient, mais dans ce cas le patient doit avancer le paiement (remboursement secondairement par la sécurité sociale) = « Tiers payant contre générique »**

- **Exclusion du dispositif du « tiers payant » pour certains anti-épileptiques, la lévothyroxine, la buprénorphine, le mycophénolate**

Méta-analyse sur « l'efficacité clinique » des génériques en cardiologie (AS Kesselheim, JAMA 2008;300: 2514-2526)

■ 47 études retenues dont 38 randomisées

La moitié sont des études de bioéquivalence chez des sujets sains associant une évaluation de paramètres cliniques : Fréquence cardiaque, pression artérielle, paramètres ECG, effets indésirables

- Domaines étudiés : Béta-bloquants, diurétiques, antagonistes calciques, anti-plaquettaires, statines, IEC, alpha-bloquants, anti-arythmiques et coumadine
- Résultats : Aucune différence clinique retrouvée entre princeps et génériques dans la plupart des études
- Aucune différence en termes de morbi-mortalité dans une cohorte de 50.000 patients allemands coronariens suivis 4 ans recevant un bêta-bloquant (princeps versus générique)

Y a-t-il des cas particuliers ?

Mises en garde lors de la substitution inscrite dans le répertoire des génériques

■ Anti-épileptiques :

- ▶ Pas de lien démontré entre substitution et survenue de crises d'épilepsie (rôle majeur de la qualité de la prise en charge thérapeutique : anxiété anticipatoire +++)
- ▶ Beaucoup d'affirmations de neurologues basées sur des « impressions » ou bien sur des « on m'a dit »....

■ Immunosuppresseurs: ciclosporine, tacrolimus, mycophénolate

- ▶ Adaptation des doses sur les concentrations plasmatiques « résiduelles » (grande anxiété des transplantateurs +++) = génériques non inscrits dans le répertoire des génériques en France et donc non substituables (en France)

■ Hormones thyroïdiennes

- ▶ Cas signalés de déstabilisation d'un traitement par hormones thyroïdiennes lors du passage du princeps aux génériques (marge thérapeutique étroite pour un patient donné) en 2010-2012
- ▶ Progressive dégradation de l'hormone thyroïdienne (T3) par oxydation : demande de re-formulation des comprimés de L Thyroxine (surdosage initial des comprimés des anciennes formulations pour pallier à la dégradation progressive)

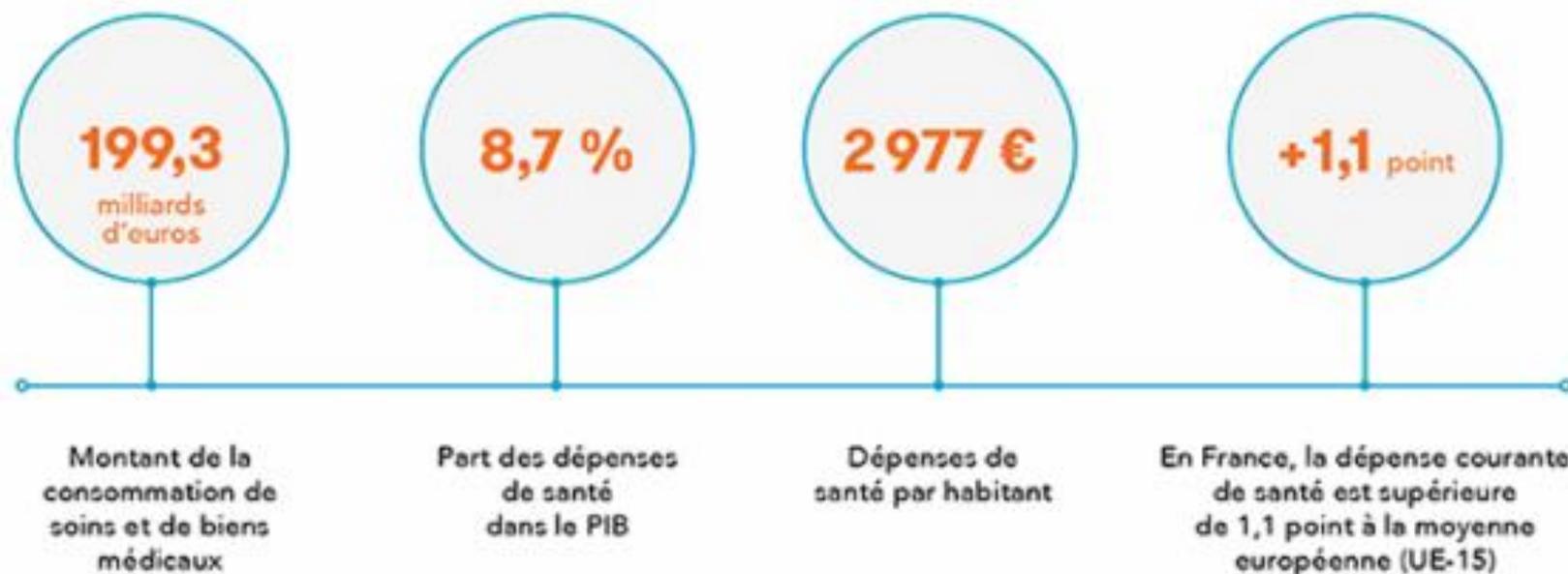
Impact pour la prise en charge par la société des coût de santé

Intérêt des médicaments génériques

- Réduction du coût des médicaments = principal intérêt = - 60 %
- Possibilité pour les pharmacies et les hôpitaux d'appliquer les règles de mise en concurrence entre fabricants pour faire baisser les prix (mise en concurrence possible par des génériques pour 2/3 des médicaments à l'APHP)
- Facteur de maintien de l'approvisionnement du marché par la **multiplication des fournisseurs** (risque de ruptures d'approvisionnement de plus en plus fréquents, mais limitation de toutes façons quand la pénurie provient de la fabrication de la matière première par un fabricant unique dans le monde Ex : génériques des sartans)

LES DÉPENSES DE SANTÉ EN FRANCE ET EN EUROPE

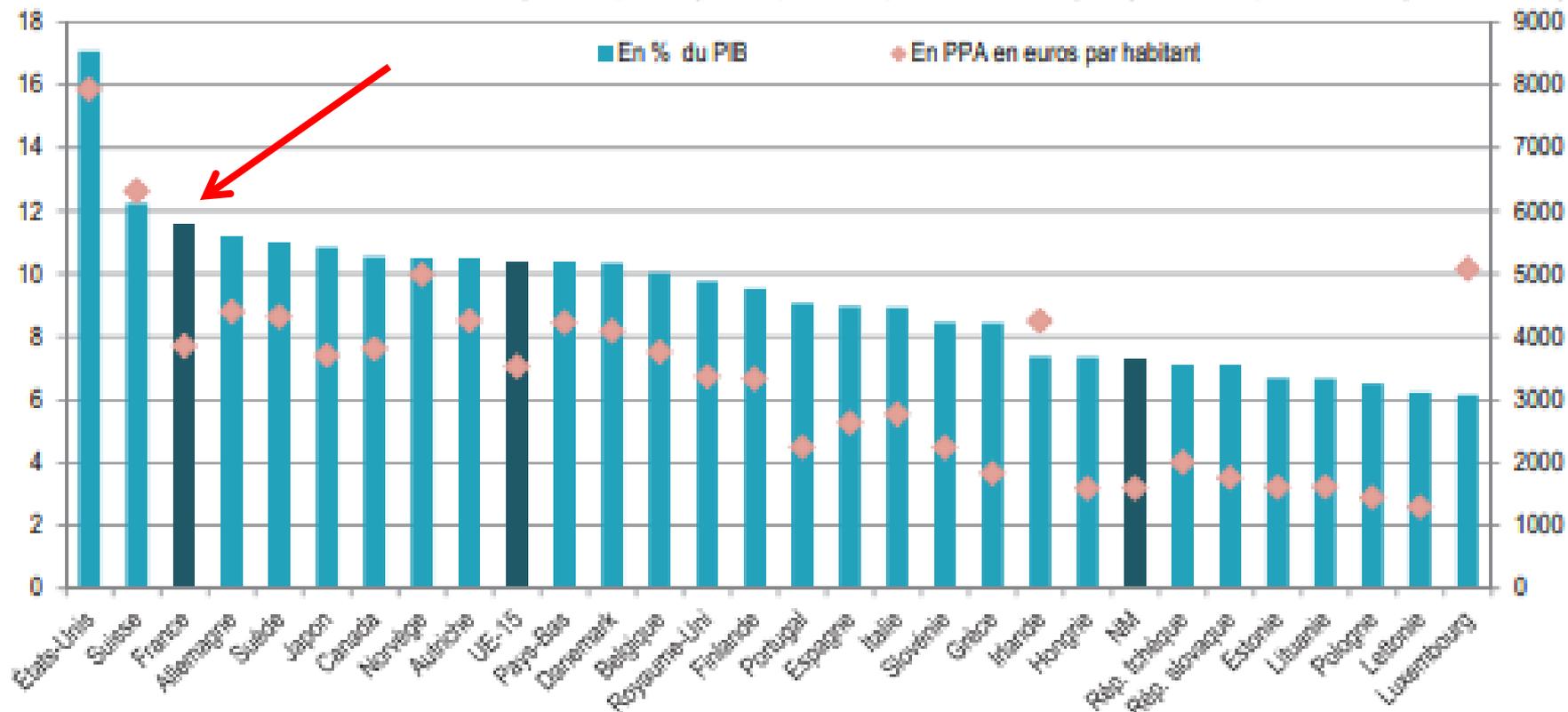
DREES
SANTÉ



Source ► Les dépenses de santé en 2017, DREES.

Graphique 11 Dépense courante de santé au sens international en 2016

En % du PIB (axe de gauche) et en parité de pouvoir d'achat (PPA) en euros par habitant (axe de droite)



Graphique 2 Du marché pharmaceutique à la consommation totale de médicaments en France (2016)

En milliards d'euros

Marché pharmaceutique (chiffre d'affaires HT, prix fabricant) dont importations	54,5 18,2	Exportations 25,8	Ventes en France 28,7			
			Officine : 20,7			Hôpital :
			Médicaments remboursables*	Médicaments non remboursables	8,0	
			18,6	2,1		
Consommation totale (ville : prix public yc HDD)	39,1	Ville : 33,8				Rémunérations forfaitaires (ville)*** :
		Médicaments remboursables	Médicaments non remboursables	Médicaments rétrocédés	Hôpital** :	
		26,8	4,1	2,9	5,1	0,2
Prise en charge par la Sécurité sociale	28,5	Ville : 23,2			Hôpital :	Rémunérations forfaitaires (ville)*** :
		Médicaments remboursés	Médicaments rétrocédés	5,1		
		20,3	2,9	5,1		0,2

* Y compris homéopathie (0,2 milliard d'euros).

** Approximée à partir du chiffre d'affaires du marché et du montant de la rétrocession hospitalière.

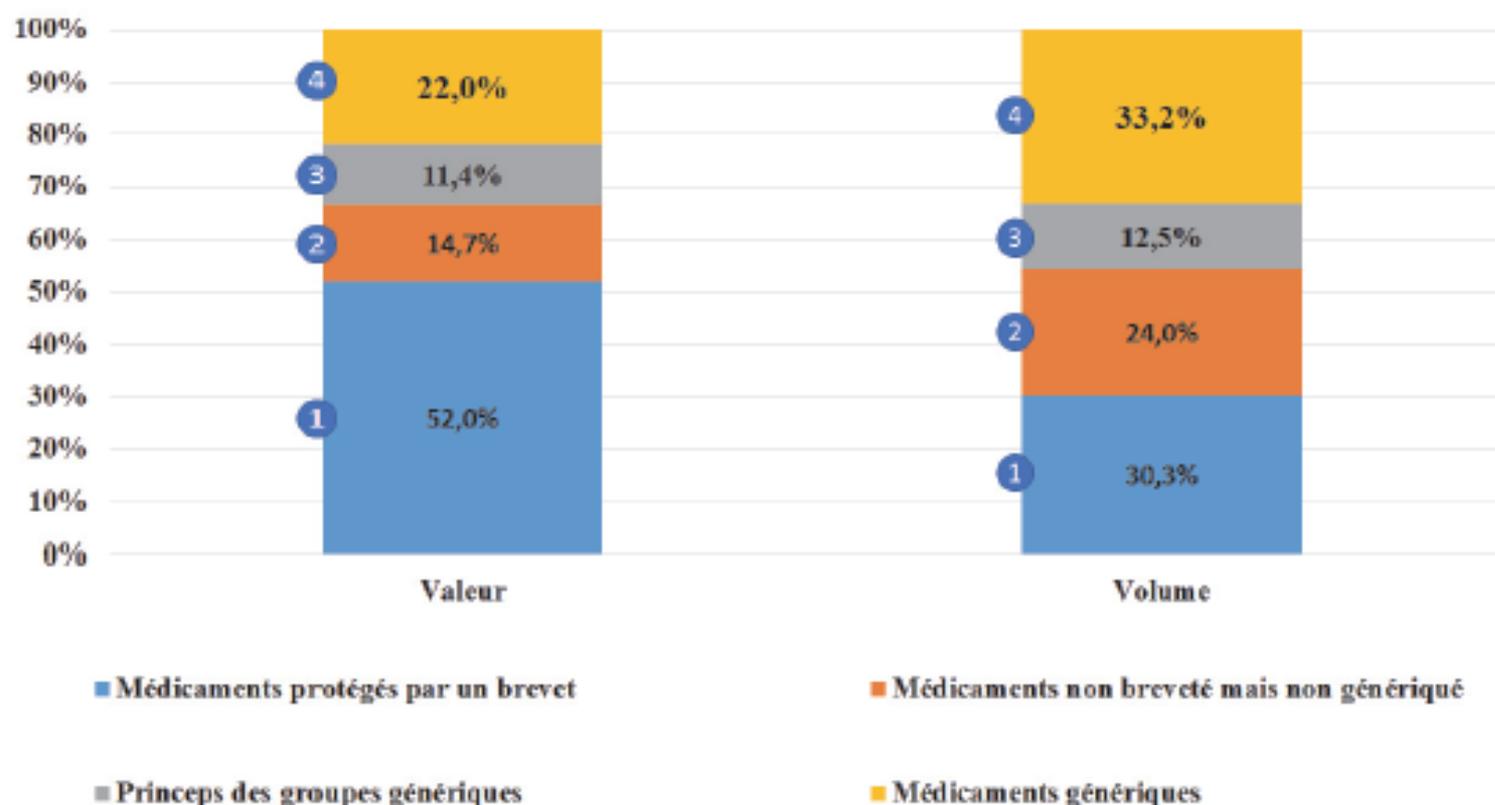
*** Hors honoraires de dispensation (HDD). Comprend notamment la ROSP et les permanences pharmaceutiques.

Note > Les éléments sur le marché pharmaceutique ne comprennent pas les médicaments homéopathiques. En revanche, ces derniers sont retracés dans la consommation totale et, pour la part remboursable, dans les remboursements de l'assurance maladie.

Champ > France entière.

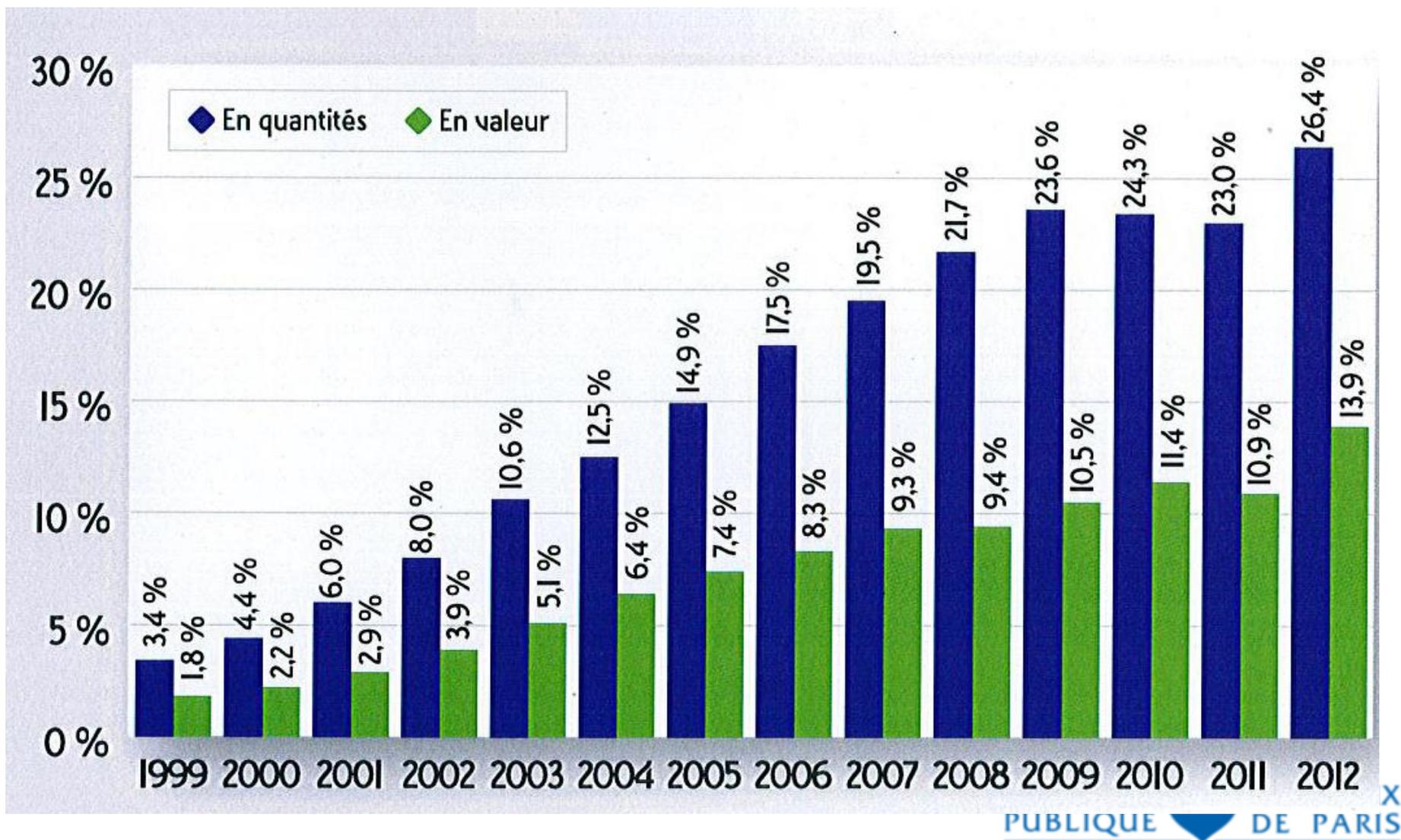
Sources > LEEM-GERS pour le marché pharmaceutique ; calculs DREES, Comptes de la santé pour la consommation.

Graphique 7 : part du montant remboursable et du nombre de boîtes de médicaments génériques dans les ventes en officine de médicaments remboursables des officines en 2014 (hors rétrocessions)



Source : DG Trésor à partir de la base de données Open Médic'.

Evolution de la part des génériques dans le marché des spécialités remboursables (ANSM juillet 2013)



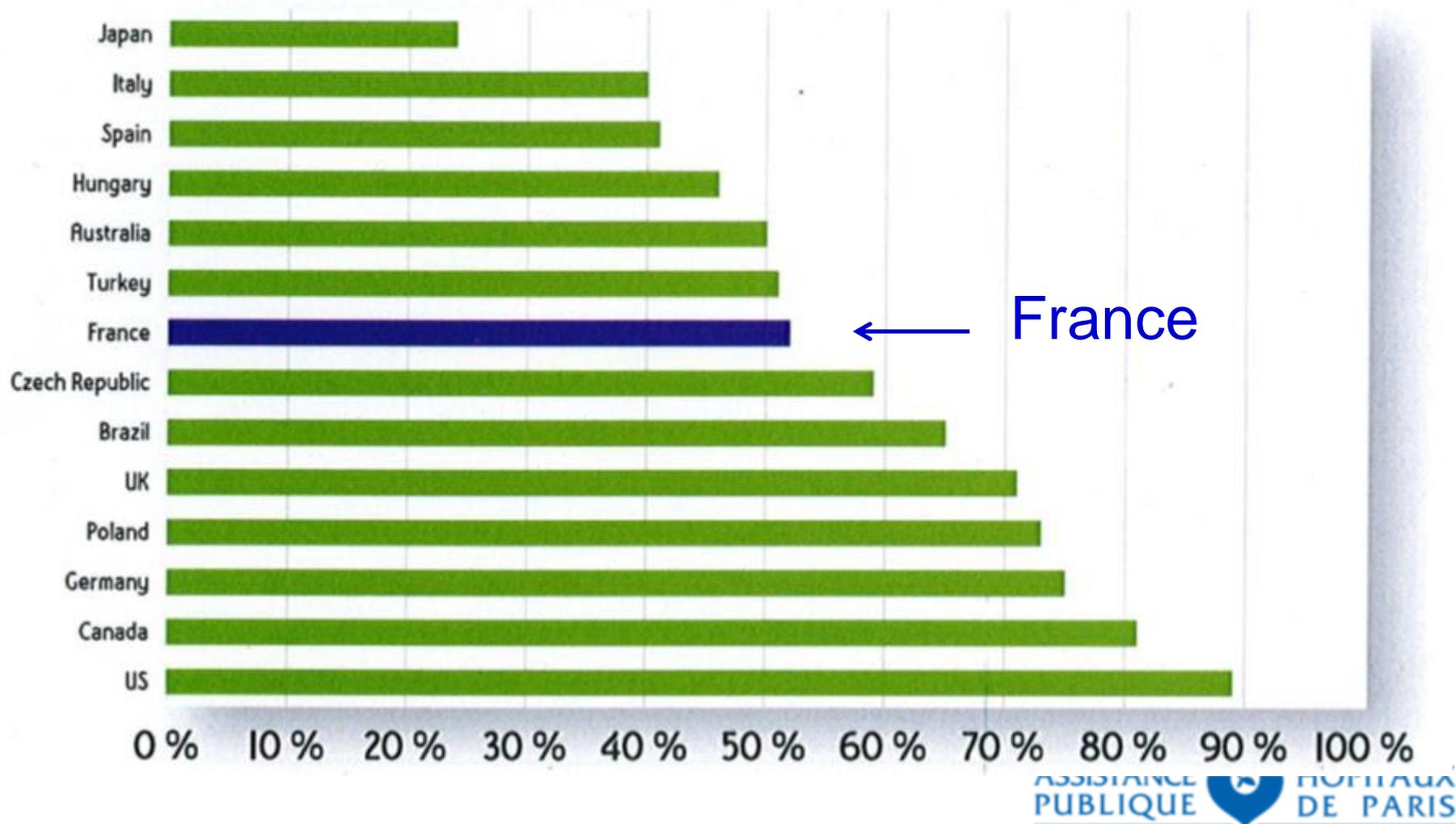
Pénétration des génériques en France

- Part des génériques au sein des groupes génériques :
 - 77% en 2013
 - 75% en 2014
 - 80,7% en 2017
- 45% des boîtes de médicaments vendues en officine de ville = génériques
- 27% du chiffre d'affaire des officines de ville

	2016-1 ^o		2017-2 ^o	
	Unités ^o	Valeur ^o	Unités ^o	Valeur ^o
Part des groupes génériques dans le marché total ^o	44,7% ^o	27,1% ^o	44,9% ^o	27,7% ^o
Part des génériques dans le marché des groupes génériques ^o	79,8% ^o	70,9% ^o	80,7% ^o	69,4% ^o
Part des génériques dans le marché total ^o	35,6% ^o	19,2% ^o	36,2% ^o	19,2% ^o

Source : données GERS - marché de ville, exploitations DSS/6B et CEPS. ¶

Etude 2009, source IMS : Pourcentage en volume du marché des médicaments génériques dans le marché des médicaments non protégés

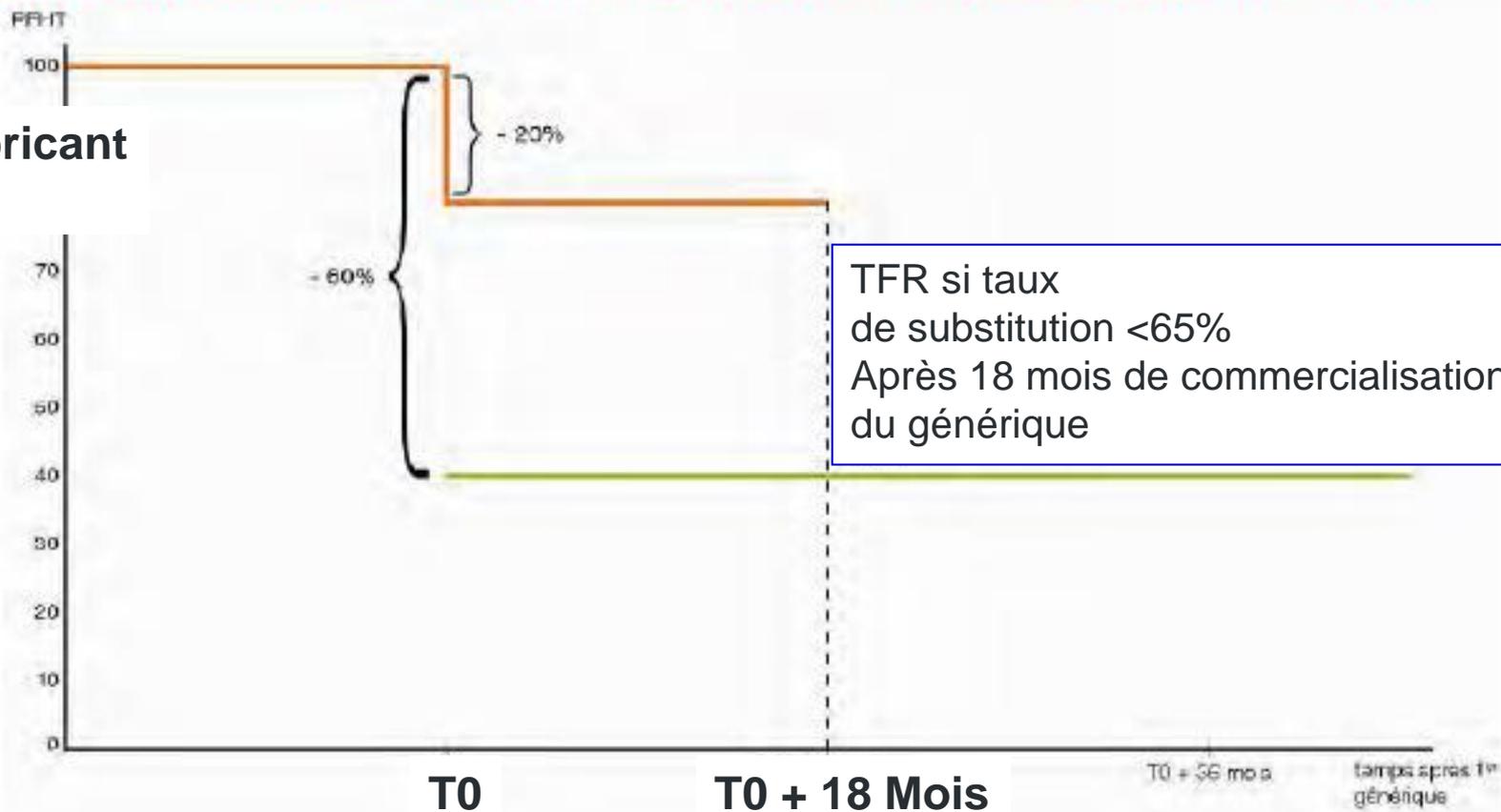


Modalités de prise en charge et de fixation du prix des médicaments et des génériques

- Fixation du taux de remboursement par la SS
- Fixation du prix des médicaments par le CEPS
- Fixation du prix des génériques et de leur princeps correspondant par le CEPS (publication des prix fabricants HT et TTC au JO)
- Rôle du Système du TFR (tarif forfaitaire de responsabilité). Si substitution insuffisante d'un princeps par ses génériques: Fixation d'un tarif unique qui sert de base de remboursement au princeps et aux génériques inscrits dans le répertoire correspondant

Cycle de vie du prix des médicaments génériques si à J+18 mois le taux de substitution < 65%

Prix fabricant
HT



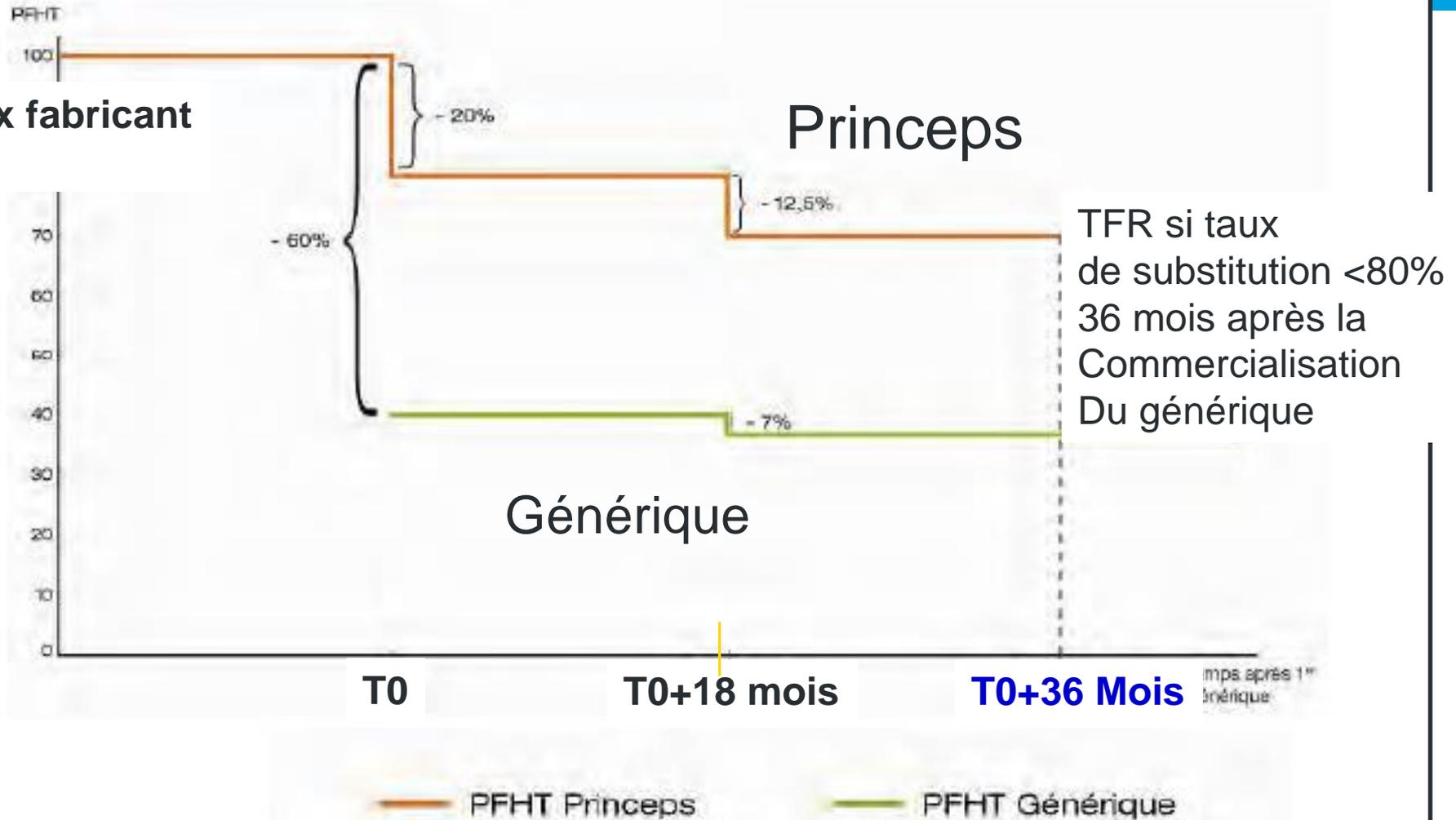
PFHT Princeps

PFHT Générique

Source : Observatoire du médicament, FNMF

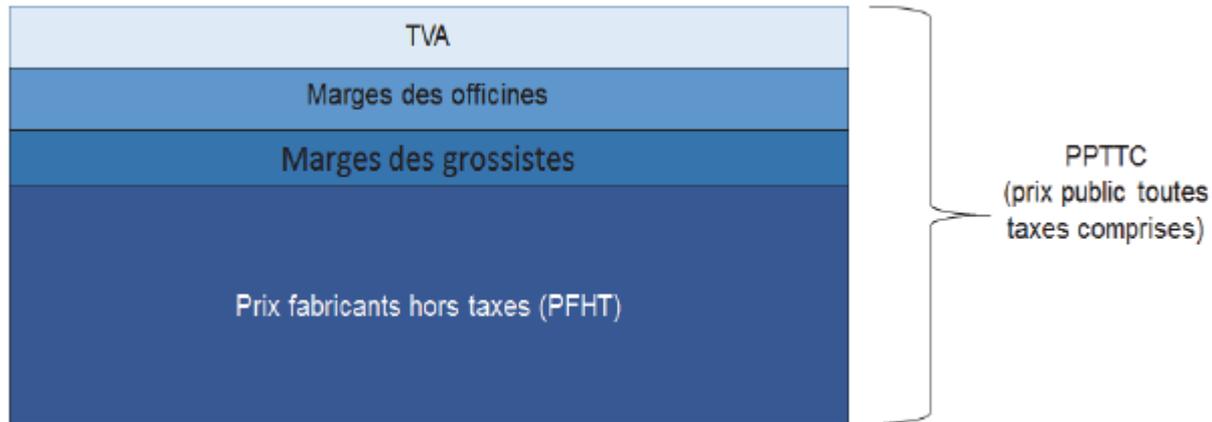
Cycle de vie du prix des médicaments génériques si à J+18 mois le taux de substitution > 65%

Prix fabricant
HT



Source : Observatoire du médicament, FNMF

Trois Actions à destination des pharmaciens officinaux



1/ Marges identiques entre princeps et génériques

2/ Rémunération sur objectifs de santé publique (ROSP) : prime perçue par les pharmaciens si substitution > 75% (6000 Euros en 2013 en moyenne / officine)

3/ Remises « marges arrières » autorisées par les laboratoires pharmaceutiques plus importantes pour les génériques que pour les princeps (40% versus 2,5%)

AMM 2015

- *Atazanavir - cobicistat (Evotaz®) non disponible à l'APHP*
- *Lamivudine - raltegravir (Dutrebis®) non disponible à l'APHP*
- *Elvitegravir – cobicistat – emtricitabine – tenofovir alafénamide (Genvoya®) admis APHP en 2017*

AMM 2016 – 2017 :

- *Emtricitabine - tenofovir alafénamide (Descovy®, AMM Avril 2016)*
- *Emtricitabine - rilpivirine - tenofovir alafénamide (Odefsey® Juin 2016)*
- *1^{er} Génériques des associations fixes en 2017 : lopinavir-ritonavir (Kaletra®) / Emtricitabine ténofovir disoproxil (Truvada®) / Ténofovir disoproxil (Viréad®) / Darunavir (prezista®) / Lamivudine – abacavir (Kivexa®) /*

AMM 2018 :

- *Biktarvy®: bictégravir + emtricitabine + ténofovir alafénamide (proche de Genvoya®)*
- *Juluka® : dolutégravir + rilpivirine : est indiqué dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1), chez l'adulte virologiquement contrôlé (ARN du VIH-1 < 50 copies/ml) sous traitement antirétroviral stable depuis au moins six mois, sans antécédent d'échec virologique et sans résistance connue ou suspectée aux inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse ou aux inhibiteurs d'intégrase*
- *générique d'ATRIPLA® (Efavirens – emtricitabine – Ténofovir disoproxil)*

- **Médicaments du VIH = 59 Millions d'Euros dépensés par l'AP-HP en 2017**
- **Arrivée des génériques des mono, bithérapies (Truvada®, Kivexa®) et tri-thérapies (Atripla®) des anti-rétroviraux**
- **Objectifs pour les bithérapies et pour l'Atripla® :**
 - ▶ Remplacement à 100 % des princeps par les génériques **en intra-hospitalier et en rétrocession** (Truvada®, Kivexa®, Atripla®)
 - ▶ Restreindre les **transferts de prescriptions** du ténofovir disoproxil (contenu dans le Truvada®) vers le ténofovir alafénamide (contenu dans Descovy®) en cas de toxicité rénale observée avec le ténofovir disoproxil (cible proposée par la COMAI à 20% max)

- **Objectifs pour les tri-thérapies : Utilisation des génériques disponibles des bithérapies au sein des trithérapies : 2 cps / j au lieu d' 1cp/j (envisageable chez les patients observants)**
 - ▶ Trithérapies concernées : Eviplera®, Triumeq®, Trizivir®
 - ▶ Evipléra = rilpivirine + (Emtricitabine + ténofovir disoproxil) = rilpivirine + générique de truvada
 - ▶ Triumeq = dolutégravir + (abacavir + lamivudine) = dolutégravir + générique de Kivexa
 - ▶ Trizivir = zidovudine + (abacavir + lamivudine) = zidovudine + générique de Kivexa

 - ▶ Objectif à atteindre (intra-hospitalier et surtout en rétrocession) : remplacement d'au moins 50% de ces trithérapies par la combinaison d'un générique de bithérapie + troisième antirétroviral en monothérapie (princeps ou générique) = 2 comprimés en une prise / j au lieu d'un seul comprimé en une prise / j

- **Réduction attendue de la dépense autour de 8 millions d'Euros / an pour l'AP-HP**

Les 5 points principaux des Génériques

- 1/ Médicament dont la Composition quantitative et qualitative en substance active est identique à celle du médicament princeps de référence
- 2/ Même forme pharmaceutique = même voie d'administration (voie orale ou voie transcutanée)
- 3/ Démonstration de bioéquivalence avec la spécialité de référence
- 4/ Inscription sur le répertoire des « groupes de génériques » = autorise la substitution par le pharmacien
- 5/ Possibilité pour le médecin prescripteur d'inscrire sur l'ordonnance : « ne pas substituer » = à ne pas encourager !!