



Le développement des génériques: un défi à part

La concurrence est sans pitié: dès que le brevet d'une substance active arrive à expiration, Sandoz doit prendre une longueur d'avance pour être le premier à mettre ce produit sur le marché. Cependant, cette «place au soleil» tant convoitée, qui garantit aussi un allègement du budget de la santé, a un prix: des années de travail de développement, de discussions avec les autorités sanitaires et un véritable safari dans la jungle des brevets.

Qu'y a-t-il de si difficile à «imiter» un médicament déjà sur le marché et qui a déjà fait l'objet de toutes les études cliniques nécessaires? L'une des suppositions courantes, erronée, concernant le développement de génériques est que le laboratoire qui fabrique le médicament d'origine révèle la «recette» de son produit en indiquant toutes les spécificités concernant ses constituants et ses processus de production. Il n'est pas non plus vrai que l'on peut copier facilement les composants et la présentation d'un médicament. En réalité, le développement d'un générique commence dans certains cas avant même que le produit original ne soit commercialisé.

En quoi consiste donc le développement de génériques? Fondamentalement, on distingue en la matière quatre défis majeurs à relever:

- la situation complexe des brevets
- le nombre important de molécules, de formes d'administration et de technologies différentes qui y sont liées
- l'internationalisation du marché et les différentes exigences des autorités réglementaires
- une planification rigoureuse pour une mise sur le marché le «jour 1» après expiration d'un brevet.

Pour commencer...

Le choix des produits à développer est effectué par l'équipe de gestion du portefeuille, qui travaille au siège de Sandoz à Holzkirchen (Munich). Chaque année, ses membres évaluent des centaines d'idées de projets et surveillent les nouvelles molécules dès que les résultats des études cliniques de phase III des produits originaux sont publiés. Ensuite, la date de mise en route du projet de développement est déterminée, en fonction de la situation internationale des brevets, de la durée de développement et du calendrier de mise sur le marché, en même temps qu'est évalué l'intérêt médical et économique du produit. Dans l'industrie des génériques, il est indispensable d'être autant que possible en avance sur ses concurrents, de prédire les développements et les nouvelles demandes du marché ainsi que de reconnaître très vite le potentiel d'une molécule particulière.

Sources de nouvelles idées de projet: de bas en haut...

Les contributions «de bas en haut» sont les contributions des équipes des opérations commerciales ainsi que de nos collaborateurs responsables du portefeuille de produits dans les organisations locales. Ils établissent, pour les groupes de portefeuilles mondiaux, une

liste de produits dont ils pensent qu'ils se vendront bien sur le marché et qu'ils compléteront de manière optimale leur portefeuille actuel. Cette contribution offre principalement une perspective à court ou moyen terme, couvrant des molécules dont les brevets vont arriver à expiration quatre à six ans plus tard. Le groupe portefeuille mondial examine ces propositions locales puis soumet au «Comité de sélection» Sandoz les candidats adéquats. Ces propositions sont orientées en fonction du potentiel économique, tout en tenant compte des besoins des patients dans le monde entier.

... ou de haut en bas

Les évaluations et les propositions «de haut en bas» concernent des molécules dont le brevet ne viendra pas à expiration avant 10 à 20 ans, mais qui, pour des raisons particulières, doivent être étudiées très à l'avance. Ces raisons particulières sont principalement des opportunités sur des marchés où les brevets ne sont pas applicables, ou des défis de développement complexes allongeant la durée de développement – brevets nombreux protégeant, p. ex., une technologie de production spécifique, ou vastes études cliniques devant également être réalisées pour un produit générique, p. ex. pour des produits biotechnologiques (biosimilarité). En instaurant très tôt des projets de développement, on s'offre aussi l'opportunité de créer une bonne marge de manœuvre en déposant ses propres brevets. Ces projets sont principalement lancés par l'équipe «portefeuille mondiale», car ils sont établis à très long terme.

Une bonne planification est essentielle

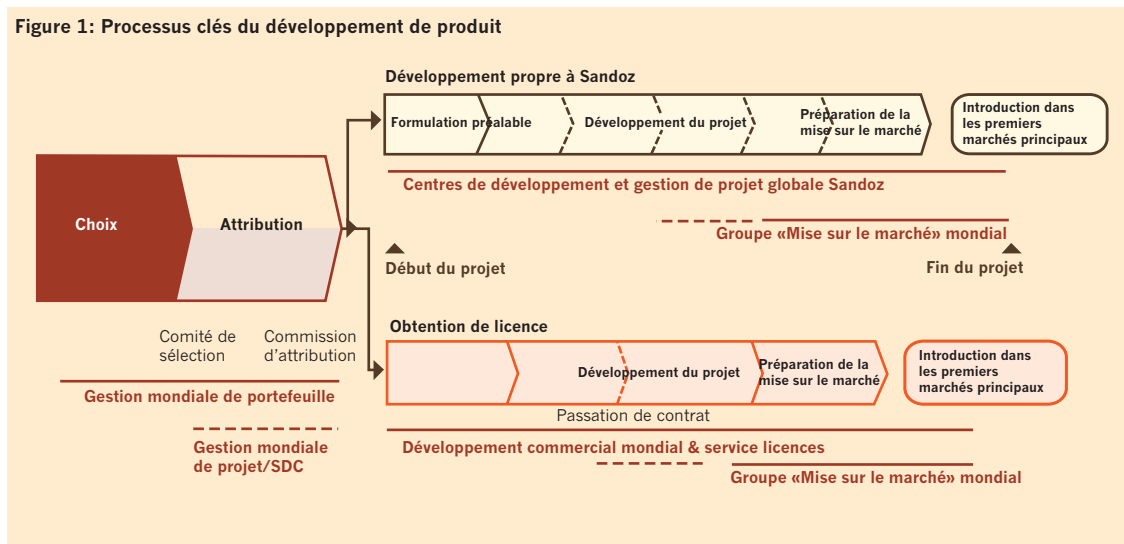
Lorsque le développement d'un produit a obtenu le feu vert, ce processus s'étend en moyenne sur cinq à six ans. Le développement lui-même dure de un à trois ans. On doit ensuite ajouter à cela un à trois ans pour le processus d'AMM. Pourquoi est-ce si long? Dans le domaine des brevets, les fabricants des médicaments

originaux et les fabricants de génériques sont aujourd'hui bien plus actifs qu'auparavant. C'est pourquoi s'ajoutent au brevet «de base» d'un certain composant d'autres brevets qui viennent à échéance plus tard que le brevet de base, ce qui recule d'autant la date à laquelle la concurrence du produit générique peut normalement débiter. C'est pour ces raisons que le développement d'un générique n'est pas toujours simple, en particulier lorsque la forme la plus stable d'une molécule ou d'une formulation est protégée par un brevet. Il est donc certes difficile mais cependant indispensable de rechercher des méthodes non brevetées afin d'entrer le plus rapidement possible sur le marché. Même dans les phases plus tardives du projet, on subit toujours des revers, par exemple lorsqu'une entreprise tierce n'assure pas la régularité des livraisons ou lorsque de nouvelles demandes de brevet sont déposées en cours de projet.

Une course longue et difficile...

Lorsque l'on dispose de quantités suffisantes de matières premières, on doit trouver une formulation stable qui n'empiète pas sur les brevets, qui se comporte comme le produit de référence pour les paramètres de référence et qui pourra ensuite être fabriquée en masse. Habituellement, cette étape nécessite de nombreux cycles avant établissement d'un prototype correct et réalisation des études de bioéquivalence. Tout cela nécessite du temps, même si l'on mène autant que possible différentes activités en parallèle, car l'évaluation d'une stratégie de formulation n'est possible qu'une fois que sont obtenus les résultats de stabilité de différentes formulations tests conservées pendant plusieurs mois dans différentes conditions de conservation. Il aura naturellement fallu au préalable développer des méthodes d'analyse permettant d'effectuer des tests de stabilité corrects. En parallèle, il faudra tester différents matériaux d'emballage afin de trouver un conditionnement adapté à un nombre maximal de

Figure 1: Processus clés du développement de produit



Pour tout autre renseignement:

Claudia Schaufelberger
 Communications Manager
 Sandoz Pharmaceuticals SA
 Hinterbergstrasse 24
 6330 Cham
 Téléphone 041 748 85 31
 claudia.schaufelberger@sandoz.com
 www.generika.ch



Stefan Prebil, General Manager Sandoz Pharmaceuticals SA

zones climatiques et qui correspond en outre aux exigences des différents clients dans le monde entier (différents types de blisters, flacons, etc.). La majorité des autorités de réglementation demandent des données de stabilité pour six mois, pour trois lots différents, au moment de la constitution du dossier.

... contre la montre

Plusieurs études de bioéquivalence doivent être réalisées en fonction des concentrations de substance active et la forme d'administration. Dans certains cas, une étude pilote de bioéquivalence doit avoir indiqué au préalable quelle formulation présente la plus grande chance d'assurer la bioéquivalence. Pour les formulations «retard» (substances à libération retardée du médicament dans le corps), trois études pivots sont exigées en Europe. Chacune dure en moyenne trois à quatre mois. De nombreux pays en dehors de l'Europe, le Canada, l'Australie, le Brésil ou le Japon entre autres, exigent des études avec un produit de référence local. Cela nécessite des études supplémentaires afin de pouvoir couvrir également ces marchés. Tous les résultats pertinents concernant le développement, les données de stabilité et les données des études, ainsi que les rapports d'experts, les propositions de notices, etc. doivent être rassemblés dans un dossier qui doit être déposé auprès de chaque autorité réglementaire.

L'avenir appartient aux produits spéciaux

Sandoz s'est spécialisé dans les technologies d'exception et dans les produits particulièrement exigeants qu'un fabricant de génériques «moyen» ne peut pas préparer. Dans ce domaine des produits spéciaux, la concurrence est faible et développer le savoir-faire nécessaire nécessite beaucoup de temps. C'est pourquoi Sandoz a commencé il y a déjà plusieurs années à constituer ses propres technologies pour les patches, les implants, les inhalateurs ou les biosimilaires, afin de se démarquer autant que possible des autres entreprises. Ces produits dits «difficult-to-make» représentent un bénéfice et une part de marché garantis. L'intégration verticale procure aussi de nombreux avantages à Sandoz; il s'agit de la réunion de toutes les étapes de la production, depuis la synthèse du principe actif jusqu'au médicament final, «sous le même toit». L'entreprise, grâce à la synthèse de ses propres principes actifs, est indépendante de fournisseurs extérieurs et peut trouver et sécuriser les moyens de contourner les brevets de synthèse. Enfin, des coûts compétitifs ne sont pas l'un des moindres éléments moteurs pour la constitution d'un savoir-faire en matière de développement de principes actifs chez Sandoz. Les projets de développement d'API¹ doivent débiter environ un an avant le développement de la forme d'administration. Grâce à ses propres principes actifs protégés par brevet, Sandoz s'est doté d'une plus grande marge de manœuvre.

Autorisation de mise sur le marché – un autre obstacle long à franchir

En fonction du nombre de pays dans lesquels on souhaite introduire un produit, l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché peut être extrêmement complexe. Lorsqu'on lance un produit en Europe, il est habituel de demander une autorisation pour les 27 pays en même temps. Selon le produit, il faut un à trois ans pour développer un générique adéquat, collecter toutes les données nécessaires et constituer un dossier complet à déposer auprès des autorités réglementaires. Il faut souvent un à trois ans de plus pour que les autorités évaluent le dossier et que toutes leurs questions soient résolues, afin de pouvoir clore le processus d'autorisation. En Europe, les exigences liées à la mise sur le marché sont relativement unifiées, ce qui n'est absolument pas le cas dans d'autres pays, par exemple en Asie ou en Amérique du Sud, de même qu'en Suisse. Pour ces pays, l'autorisation est accordée indépendamment pour chaque pays et les données exigées sont parfois très différentes. Dans de nombreux pays, des négociations supplémentaires sur les prix et le remboursement doivent en outre être menées avant de pouvoir enfin mettre le produit sur le marché. À cela s'ajoute que, dans certains pays, il n'existe pas ou peu de restrictions liées aux brevets. Il peut en résulter que la concurrence sur le marché des génériques est lancée peu après l'introduction de la préparation originale.

Avoir une longueur d'avance pour la commercialisation

Lorsqu'un brevet arrive à expiration, la première entreprise à mettre sur le marché le générique, le «jour 1», s'assure la principale part de marché. Autrement dit: lorsque l'on perd sa part du marché, il est très difficile de la reconquérir. Le développement a donc une importance capitale, par le fait qu'il offre de nouvelles opportunités et que le projet a débuté tôt. Des processus efficaces de développement, un bon savoir-faire technique et une gestion professionnelle des projets sont aussi des éléments importants. Il faut parfois prendre des risques calculés, par exemple en réalisant plusieurs études en parallèle sans attendre les résultats de la première étude. Sandoz cherche à économiser du temps et garde toujours un œil sur les brevets. Au bout du compte, cependant, Sandoz doit établir des priorités parmi les 750 projets en cours simultanément. Il est presque impossible de raccourcir ou de modifier les calendriers des projets urgents sans modifier dans le même temps la planification d'autres projets. La concurrence sur les prix est au centre des défis à relever. C'est pourquoi nous tentons de gagner du temps et de l'argent tout en tirant parti de notre taille avantageuse. Enfin, cette rapidité participe à la réputation et aux succès de Sandoz sur le marché.

Références

1 API/Active Pharmaceutical Ingredient/
principe pharmaceutique actif