

L'essentiel sur les génériques.

Pr Milou-Daniel DRICI, Chef de Service Pharmacologie-Toxicologie Hôpital Pasteur CHU de NICE
Dr Cyril BORONAD, Pharmacien, Centre hospitalier de CANNES

Les médicaments génériques sont désormais largement utilisés par un grand nombre de patients. Pour autant, certains éléments, souvent mal connus des professionnels de santé, méritent d'être clarifiés afin de préciser la place, la qualité et les contraintes de ces médicaments.

QU'EST -CE QU'UN GÉNÉRIQUE ?

Une définition légale a été introduite dans le Code de la Santé Publique depuis 1996 (article L.5121-1 CSP) :
on entend par **spécialité générique** d'une autre spécialité, une spécialité qui a la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique, et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence a été démontrée par des études appropriées de biodisponibilité."

Les médicaments génériques

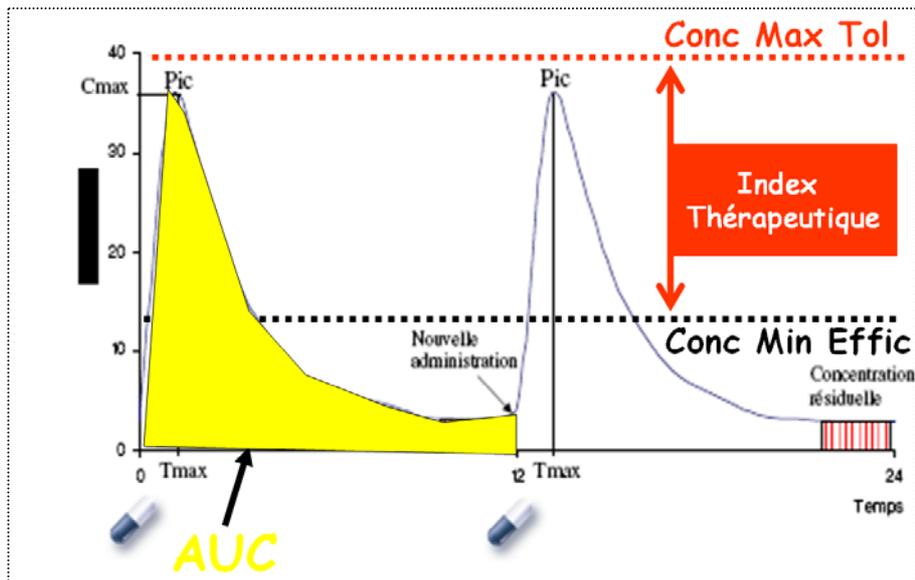
- Médicament (par rapport au princeps) :
 - Même composition en principe actif (qualitative et quantitative)
 - Même forme pharmaceutique
 - **Bio-équivalents**
 - Mêmes garanties de fabrication
- Mêmes critères de qualité, d'efficacité et de sécurité.

L'avis du pharmacologue

Les médicaments génériques sont aussi « sécurisés » que les princeps. Outre le fait que la plupart des industriels disposent de leur filiale générique, ils vendent très souvent leur principe actif aux autres génériqueurs. Les écarts vis-à-vis de la sécurité et des garanties de fabrication des génériques sont très faibles et équivalents à ceux des princeps.

QUELQUES NOTIONS DE PHARMACOCINETIQUES

La pharmacocinétique est l'étude du devenir du médicament dans l'organisme.



L'avis du pharmacologue

Les concentrations évoluent après l'administration d'un médicament entre les concentrations maximales (C_{max}) et minimales (C_{min}). La surface en jaune appelée Surface sous courbe (SSC) représente la quantité de principe actif à disposition de l'organisme et la vitesse à laquelle il l'atteint.

QUE DOIT PROUVER UN GÉNÉRIQUE ?

Un générique doit être bio-équivalent au princeps, c'est-à-dire que

- Les vitesses d'absorption et les quantités absorbées ne doivent pas différer d'une manière significative → Définition de la Biodisponibilité

Hypothèse : « exposition identique »

↓
Efficacité thérapeutique identique
Sécurité identique

L'avis du pharmacologue

Il s'agit du principe actif uniquement. Beaucoup de médicaments ont un effet placebo, du fait de leur présentation (comprimé dragéifié, couleur, arôme) qui s'ajoute à l'effet propre du principe actif (ou se retranche si le comprimé est amer, difficile à avaler etc...). Des différences peuvent s'observer qui sont dues à des différences d'effet placebo, mais non dues à des différences inhérentes à la biodisponibilité du principe actif.

LE PRINCIPE DE BIOEQUIVALENCE

La bioéquivalence correspond à une équivalence des effets biologiques d'une substance par rapport à une autre. En France, elle est définie par le Code de la santé publique (article R5121-1) qui la désigne comme : « l'équivalence des biodisponibilités ».

Les critères de mesure de la bioéquivalence :

- Il s'agit du rapport des SSC et des Cmax (générique/Référence).
- Ce rapport doit être le plus proche de 1. Afin de diminuer les incertitudes, il est obligatoire que l'intervalle de confiance à 90% de ce rapport (les bornes) soit compris strictement dans l'intervalle [0.80 - 1.25]

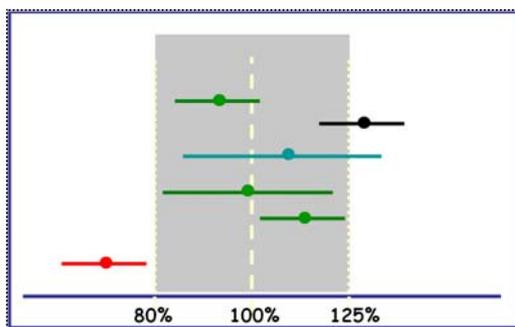
L'avis du pharmacologue

Attention:

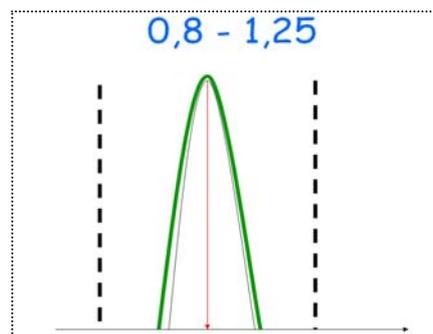
cela ne veut en aucun cas dire que les concentrations peuvent varier de 80% à 125% !

Si dans un rare cas de grande variabilité intra-individuelle, les concentrations évoluent chez un même patient d'un jour à l'autre pour le principe actif d'un générique, elles varient de même pour son princeps.

Dans la plupart des cas, si le sujet absorbe mal le principe actif du générique, il absorbe mal le principe actif du princeps.



Biodisponibilité relative (%)



Test de bioequivalence

L'avis du pharmacologue

Pour qu'un médicament soit bioéquivalent il faut donc que l'écart type des concentrations soient dans la zone de 80-125%.

Le point (= moyenne des valeurs) est la base de comparaison pour les cliniciens, non pas les limites de l'intervalle. Seuls les trois médicaments « verts » sont bioéquivalents. Leurs valeur moyennes sont très proches et les extrêmes dans la limite.

QU'EN EST-IL POUR LES MÉDICAMENTS A MARGE THERAPEUTIQUE ETROITE ?

Les médicaments à « marge thérapeutique étroite » sont caractérisés par une dose minimale efficace très proche de la dose maximale tolérable par l'organisme et du seuil de toxicité.

Pour les médicaments à index thérapeutique étroits

- 1. Cette marge peut être réduite [0,9-1,1]
- 2. On peut y rajouter d'autres critères
 - Cmin
 - Fluctuation ($C_{max}-C_{min}/C_{av}$)
 - $1/2$ vie
- Exemple : pour la plupart des antiépileptiques la superposabilité est proche de 100%

L'avis du pharmacologue

Pourquoi les génériques de ces spécialités sont-ils décriés ?

Même pour les médicaments à marge thérapeutique étroite la biodisponibilité est garantie.

Mais il est théoriquement possible que les patients soient à une concentration limite sous princeps, et que des variations intra-individuelles, induites par l'appréhension d'un nouveau comprimé par exemple, aient favorisées l'apparition de crises épileptiques.

Substitution des médicaments antiépileptiques

Jean Marimbert
Directeur général

En 2007, des cas de déséquilibre de la maladie épileptique ont conduit l'Afssaps à mener une évaluation des génériques des médicaments antiépileptiques. Les Commissions nationales de Pharmacovigilance et d'AMM ont été sollicitées dans le cadre de cette évaluation. Elles ont conclu que le lien entre les récurrences de crise d'épilepsie et la prise de médicaments génériques n'a pu être établi. Néanmoins, avant la prescription d'un générique de médicament antiépileptique, l'Afssaps recommande aux professionnels de santé, une information approfondie du patient traité et la nécessité de s'assurer que cette prescription ne suscite pas chez lui d'anxiété particulière.

EXEMPLE DE VALEURS DE CONCENTRATIONS DE MEDICAMENTS A INDEX THERAPEUTIQUE ETROIT

• Digoxinémie N = 0,8 à 2,2 $\mu\text{g/l}$
275% de variation autorisée !

Ciclosporine 100 à 300 ng/ml
300% de variation !!!

La marge est encore large pour les génériques dont très peu concernent les médicaments à index thérapeutique étroit!

L'avis du pharmacologue

Il ne s'agit que d'un principe de précaution : la commission nationale de Pharmacovigilance a conclu en mars 2008 que « l'efficacité et la sécurité des médicaments génériques des antiépileptiques n'est pas remise en cause »

A-T-ON PROUVÉ UNE EQUIVALENCE CLINIQUE ?

Efficacité : Génériques en cardiologie

- Equivalence clinique démontrée avec :
 - bêta-bloquants (7 études sur 7)
 - diurétiques (10 études / 11)
 - antagonistes calciques (5 / 7)
 - anti-agrégants plaquettaires (3/3, clopidogrel, aspirine)
 - statines (2/2, simvastatine)
 - IEC (1/1, enalapril)
 - alpha-bloquants (1/1)
 - anti-arythmiques (2/2, procainamide, propafénone)
 - Coumadine (5/5)
- 36 études sur 39 démontrent l'équivalence!

Kesselheim AS, JAMA 2008; 300: 2514 - 2526

Conclusions Whereas evidence does not support the notion that brand-name drugs used in cardiovascular disease are superior to generic drugs, a substantial number of editorials counsel against the interchangeability of generic drugs.

L'avis du pharmacologue

Des évaluations cliniques confirment l'équivalence thérapeutique (et non plus la bioéquivalence). Malgré cela beaucoup de praticiens restent dubitatifs...

QUELLES SONT LES LIMITES DES GÉNÉRIQUES?

- Acceptabilité (goût sirop enfants)
- Contraintes de surveillance en cas de substitution pour des dispositifs transdermiques génériques de fentanyl.
- **source de confusion** : multiplicité des génériques d'un même princeps chez les patients âgés lors du renouvellement des ordonnances.

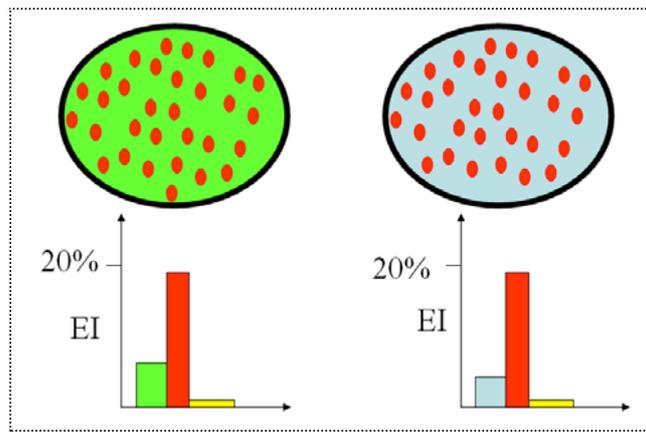
L'avis du pharmacologue

Au-delà des problèmes liés à l'acceptabilité due au goût de certains génériques par les enfants, le principal point critique lié aux génériques correspond à ce jour au risque de confusion des patients et notamment des personnes âgées au moment de la substitution du médicament princeps ou de changement de laboratoire.

De même le risque peut être accru pour un patient ayant à disposition plusieurs spécialités génériques du même laboratoire dont les présentations extérieures seraient très semblables.

Une attention toute particulière des pharmaciens est indispensable pour aider les patients à identifier correctement ces médicaments au regard de leur prescription médi-

QUELS EFFETS INDÉSIRABLES POUR LES GÉNÉRIQUES ?



L'avis du pharmacologue

Les génériques, lorsqu'ils ne sont pas identiques stricto sensu aux princeps quant à leur galénique ou leurs excipients, font appel à des excipients qui sont dans des registres suivis depuis très longtemps et dont l'innocuité est largement prouvée. Les effets indésirables relatifs à un princeps peuvent provenir du principe actif mais aussi de l'excipient. Si ils proviennent du principe actif, ils seront semblables avec le princeps et son générique.

Il est possible dans de rares cas que des effets indésirables apparaissent avec les excipients du générique. Cela est à contrebalancer avec les effets indésirables qui auraient pu apparaître avec les excipients du princeps et que l'on ne retrouve pas dans le générique.

Dans tous les cas, les excipients qui sont utilisés bénéficient de beaucoup de recul.

CONCLUSION

- Les médicaments génériques sont donc des médicaments qui ont le même principe actif que le princeps et qui ont démontré leur bioéquivalence garantissant ainsi une exposition au principe actif et donc une efficacité identique au médicament de référence.

Ce principe est basé sur un consensus international repris par l'EMA (European Medicines Evaluation Agency).

Dans certains cas, une différence d'efficacité pourrait s'expliquer par une diminution de l'effet placebo inhérent à toute thérapeutique.

- Les fabricants de génériques sont contrôlés de manière identique aux laboratoires standards qui commercialisent souvent aussi eux-mêmes leurs propres génériques.

- Un effort d'information particulier doit être assurée auprès des patients, notamment aux personnes âgées ou à toute personne ayant des difficultés de compréhension, au moment de la dispensation des génériques afin de réduire le risque d'erreur lié à la confusion des médicaments.