

Génériques et prescriptions médicamenteuses

Ludwig Perger, Karin Fattinger

Universitätsklinik für Allgemeine Innere Medizin, Inselspital Bern und Universität Bern

Quintessence

- Les génériques sont bioéquivalents aux produits originaux, ce qui signifie que la concentration de principe actif obtenue avec un générique est comprise entre **80 et 125%** de la concentration de principe actif obtenue avec le produit original. Les génériques peuvent contenir un **autre sel** du principe actif ou **d'autres excipients** par rapport aux produits originaux; leur apparence diffère aussi souvent de celle des produits originaux.
- Le(s) médicament(s) en co-marketing et le produit original sont identiques.
- Le pharmacien peut remplacer un produit prescrit par le médecin par un générique. Si le médecin s'y oppose, il doit ajouter à la main sur l'ordonnance la mention **«Non substituable pour raison médicale»**.
- Les génériques sont également de bons médicaments. Toutefois, pour les médicaments à **marge thérapeutique étroite** ou en cas de traitement ajusté individuellement (par ex. **antiépileptiques, immunosuppresseurs, psychotropes, hormones thyroïdiennes**), un changement de préparation peut être à l'origine d'un échec thérapeutique ou d'effets indésirables.
- Pour optimiser la sécurité des médications, il est essentiel d'expliquer tous les changements au patient.

Contexte

Pour les prescriptions médicamenteuses, le droit de substitution est en vigueur en Suisse depuis 2001: les pharmacies ont le droit de remplacer les préparations originales prescrites par les médecins par des génériques moins chers [1]. Par ailleurs, en 2006, la quote-part différenciée a été introduite, ce qui signifie que la participation du patient n'est plus de 10% mais de 20% pour les préparations originales si un générique ayant un prix au moins 20% inférieur existe et si le médecin ne s'est pas opposé à une substitution pour des raisons médicales [2]. En juillet 2011, cette règle a également été étendue aux préparations non originales onéreuses [3]. L'objectif de ces nouvelles règles était de faire des économies, ou plus précisément de ralentir l'augmentation des coûts de santé. Comme souhaité par la sphère politique, au cours de la même période, **la part de marché des génériques a augmenté de 18 (2000) à 54% (2006)** pour les génériques de préparations dont le brevet a expiré, puis elle a à nouveau légèrement diminué, passant à 48% (2010) [4]. Le plafonnement à environ 50% est probablement dû au fait que depuis quelques années, le

prix des préparations originales concernées a tellement diminué que la quote-part continue à être de 10% pour ces produits. Ainsi, les fabricants des préparations originales parviennent à conserver une part de marché considérable et le marché suisse est moins intéressant pour les fabricants de médicaments génériques.

A côté de ces conséquences financières macroéconomiques, ces mesures politiques et la disponibilité de médicaments génériques et originaux ont également des conséquences pour nos patients et des implications pour nous, médecins prescripteurs. Avant d'aborder ces aspects et d'émettre des recommandations, nous souhaitons définir la terminologie pertinente et les bases légales.

Termes médicament original, générique, équivalence thérapeutique et bioéquivalence

L'autorisation de mise sur le marché d'un *médicament original* repose sur des études pharmacocinétiques (phase I), sur des études d'efficacité (phase II) et sur de grandes études cliniques confirmant l'efficacité du médicament (phase III). Ensuite, le médicament original jouit d'un **monopole pour une certaine période, par ex. de 6 à 10 ans, jusqu'à ce que le brevet expire.**

L'autorisation de mise sur le marché d'un *générique* ne nécessite pas de répéter les mêmes démarches que pour le produit original: il suffit de démontrer l'équivalence thérapeutique. *L'équivalence thérapeutique* implique que dans certaines limites, le profil d'efficacité et d'effets indésirables du générique soit identique à celui du médicament original [5], ce qui est généralement démontré par le biais de la bioéquivalence pharmacocinétique (ou pharmacodynamique).

La **preuve de la bioéquivalence** est le plus souvent apportée en réalisant une étude en chassé-croisé. Dans ce type d'étude, des volontaires sains reçoivent à deux occasions séparées la même dose molaire du médicament original et du générique; **les deux administrations sont suivies de prélèvements sanguins répétés destinés à déterminer le profil de concentration plasmatique en fonction du temps. Afin de minimiser le risque pour les volontaires sains, la comparaison s'effectue généralement à une dose unique relativement faible.** Sont comparées la disponibilité systémique (c.-à-d. aire sous la courbe concentration-temps) et l'absorption (c.-à-d. concentration plasmatique maximale et moment d'atteinte de la concentration plasmatique maximale) des deux médicaments. Si l'intervalle de confiance à 90% de la moyenne des paramètres comparés entre le géné-



Ludwig Perger

Les auteurs n'ont pas déclaré des obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

rique et le médicament original est compris entre 80 et 125%, les deux produits sont considérés comme bioéquivalents et le générique en question peut alors être autorisé.

Les génériques et les préparations originales résultent certes en des concentrations plasmatiques moyennes similaires mais au demeurant, il peut tout à fait y avoir des différences entre les deux produits. Ainsi, les génériques peuvent par ex. contenir un autre sel du principe actif, ainsi que des excipients et des colorants différents par rapport à la préparation originale, et ils peuvent également s'en distinguer par leur forme et leur couleur. Par ailleurs, la bioéquivalence se base sur la valeur moyenne de la population d'une étude, ce qui signifie que la concentration plasmatique chez les patients ou les volontaires individuels n'est pas nécessairement identique.

Les génériques et les préparations originales résultent certes en des concentrations plasmatiques moyennes similaires mais au demeurant, il peut tout à fait y avoir des différences entre les deux produits

Des informations sur les médicaments originaux et les génériques correspondants sont disponibles par ex. sur les sites Internet www.pro-generika.ch/indexF.html et generika.cc/fr/.

Mis à part les génériques, dont la bioéquivalence a été démontrée, il existe également des médicaments en co-marketing.

Un médicament en co-marketing est une préparation autorisée, qui est également commercialisée sous un nom différent et un emballage différent par le fabricant lui-même ou par une autre société. Les deux autorisations reposent sur les mêmes documents. Les produits en co-marketing sont identiques et ils devraient donc produire un effet identique chez un même patient. Des informations concernant des médicaments en co-marketing spécifiques sont disponibles sous <http://www.swissmedic.ch/daten/00080/00260/index.html?lang=fr>.

Ne sont pas considérées comme génériques les préparations imitant des médicaments issus des biotechnologies. Étant donné que ces substances sont souvent des peptides ou des protéines (ce qui signifie que les structures protéiques doivent également être prises en compte et que les préparations sont fabriquées en culture cellulaire), des exigences supplémentaires doivent être remplies. Ces «copies» de médicaments issus des biotechnologies sont appelées *biosimilaires*. Des informations supplémentaires concernant les biosimilaires sont disponibles dans la revue de Frey et al. [6].

Génériques et ordonnance médicale

Sur une ordonnance médicale, un médicament peut être prescrit en stipulant soit son nom commercial soit le nom du principe actif, en tant que prescription générique. Les deux variantes aboutissent souvent au même résultat vu que les pharmacies, en vertu du droit de substitution, ne sont pas tenues de délivrer le produit prescrit, même si le nom commercial figure sur l'ordonnance, mais peuvent délivrer un générique à la place.

Si le médecin s'oppose à la substitution, il doit ajouter à la main sur l'ordonnance la mention «Non substituable pour raison médicale». L'obligation d'écrire cette mention à la main est probablement destinée à éviter que le texte soit automatiquement imprimé sur chaque ordonnance. Il s'agit là d'un anachronisme dans la mesure où la rédaction des ordonnances par ordinateur est préférable en termes de sécurité du processus de prescription.

La substitution et le traitement avec des génériques ne posent certainement pas de problème en cas de traitement à court terme ou lorsque le traitement est d'emblée initié avec des génériques. Mais qu'en est-il pour les patients qui, en raison de maladies chroniques, reçoivent un ou plusieurs traitements à long terme?

Si le médecin s'oppose à la substitution, il doit ajouter à la main sur l'ordonnance la mention «Non substituable pour raison médicale»

Génériques et changements de traitements: de nombreux comprimés, dragées et gélules de toutes les couleurs?

Il convient de tenir compte de deux types d'aspects: (1) aspects ayant trait à l'efficacité et (2) aspects ayant trait à la sécurité (processus de) médicaments.

Concernant l'efficacité, il est sans doute possible de compter parmi les médicaments non problématiques toutes les préparations à marge thérapeutique large et celles administrées à la posologie standard, sans ajustement individuel.

En revanche, des problèmes peuvent survenir pour les préparations à marge thérapeutique étroite ou ayant une formulation galénique spécifique (par ex. retard), lorsqu'un traitement ajusté individuellement est changé. Ceci concerne le passage d'un médicament original à un générique et l'inverse, c.-à-d. passage d'un

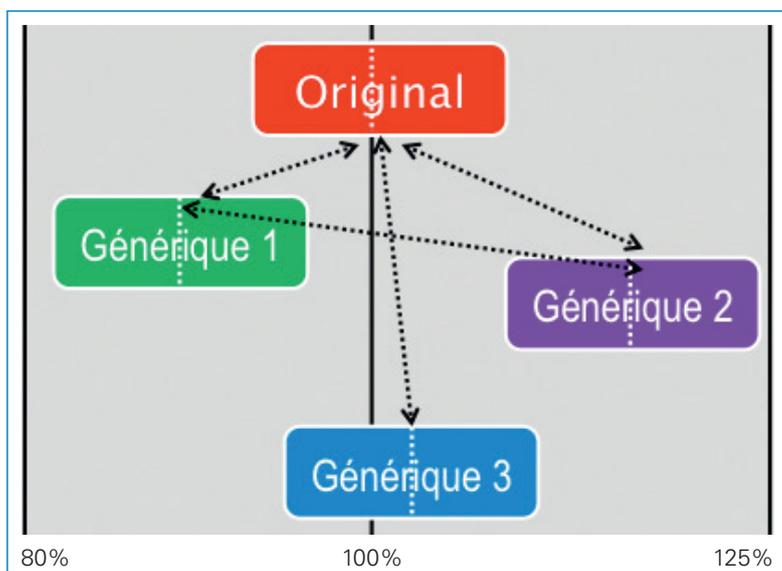


Figure 1

La concentration de principe actif obtenue avec le générique ne doit pas être identique à celle obtenue avec la préparation originale, mais elle doit en moyenne être comprise entre 80 et 125% de la concentration obtenue avec la préparation originale.

générique au médicament original, et bien entendu également le passage d'un générique à un autre [7–9]. Comme expliqué ci-dessus, la concentration du principe actif obtenue avec le générique ne doit pas être identique à celle obtenue avec le médicament original, mais elle doit en moyenne être comprise dans une fourchette de 80 à 125%. Comme l'illustre la figure 1 , la concentration de principe actif peut uniquement varier de quelques pour-cent entre deux préparations (par ex. entre la préparation originale rouge et la préparation générique bleue), mais la différence en termes de concentration plasmatique peut également atteindre 50%, particulièrement entre deux génériques (par ex. entre la préparation générique verte et la préparation générique violette). Ainsi, pour les médicaments à marge thérapeutique étroite, une surveillance attentive et une vigilance accrue sont indispensables après un changement de préparation. Si le patient venait à se plaindre de nouveaux effets indésirables, les excipients et les colorants contenus dans le nouveau médicament administré devraient également être envisagés parmi les causes potentielles.

Les problèmes de sécurité du processus de médication sont probablement plus fréquents et plus dangereux. Ceux-ci peuvent survenir lors de tout changement de traitement. Des cas ont été rapportés dans lesquels le patient a pris de façon répétée le même principe actif, résultant en un surdosage, car il n'avait pas compris que le nouveau produit devait remplacer l'ancien. Par ailleurs, l'adhérence thérapeutique peut parfois être remise en cause, lorsque le patient n'a pas confiance dans le nouveau médicament, qui a une apparence différente. La prudence est également de mise lorsque la manipulation du médicament change, par ex. pour les médicaments à inhaler ou les médicaments injectables.

Ainsi, le scénario est par ex. le suivant pour un patient chronique atteint d'hypertension, de diabète sucré et de

Lors des changements de préparation, les problèmes de sécurité du processus de médication sont probablement plus fréquents et plus dangereux

cardiopathie coronaire, qui est traité par lisinopril 20 mg / hydrochlorothiazide 12,5 mg, metformine 850 mg, acide acétylsalicylique 100 mg et simvastatine 40 mg:

pour les trois principes actifs et l'association fixe, il existe respectivement 4, 7, 7 et 5 (dont 1 produit en co-marketing) variantes différentes en Suisse. Dès lors, pour la même prescription médicale, il y a plus de 100 possibilités différentes de prendre le traitement prescrit. Par ex. si Zestoretic® 20/12,5 est remplacé par Co-Lisinopril 1A Pharma®, notre patient reçoit soudainement un comprimé rose à la place d'un comprimé blanc, tous deux étant de forme ronde. La simvastatine 40 mg est disponible en comprimés blancs oblongs, en comprimés roses oblongs et en comprimés rouges ovales, tandis que la metformine 850 mg existe en comprimés blancs ronds, en comprimés blancs oblongs et en comprimés blancs ovales.

Pour cette raison, le patient doit être bien informé de tout changement par le médecin ou le pharmacien. Il serait utile qu'au sein de mêmes réseaux de soins ou de mêmes régions, les médecins et les pharmaciens se mettent

d'accord sur un choix commun et stable sur le long terme. Lors du passage d'une prise en charge ambulatoire à une prise en charge hospitalière, et vice-versa, il peut être plus judicieux, particulièrement en cas de séjour de courte durée, de laisser les patients rapporter leurs propres médicaments afin qu'ils continuent à les prendre, plutôt que de changer tout leur traitement deux fois.

Exemples de principes actifs et de groupes de principes actifs, pour lesquels un changement de préparation devrait être évité pour des raisons pharmacologiques

Antiépileptiques

Les antiépileptiques [10], comme la phénytoïne, la carbamazépine, le valproate, la lamotrigine, le topiramate et la gabapentine, ont une marge thérapeutique étroite. Par ailleurs, la phénytoïne présente une pharmacocinétique non linéaire, ce qui signifie que de petits changements sont susceptibles de modifier fortement la concentration de principe actif. De plus, de nombreux antiépileptiques sont lipophiles et leur absorption dépend de la forme galénique. Par conséquent, il est souvent recommandé de procéder à une optimisation thérapeutique individuelle, en se basant sur les concentrations plasmatiques de principe actif.

Si le passage à une autre préparation résulte en une concentration accrue de principe actif, des effets toxiques peuvent survenir. A l'inverse, une chute des concentrations plasmatiques peut conduire à un échec thérapeutique. Dans ce cas, mis à part le danger inhérent aux crises épileptiques, le patient peut se voir imposer d'importantes restrictions, par ex. l'interdiction de conduire une voiture.

Ainsi, il apparaît judicieux de débiter d'emblée avec un générique lors de l'initiation d'un nouveau traitement, ce qui permet par ailleurs de faire des économies. En revanche, si un traitement établi permet au patient d'être exempt de crises et si ce traitement est bien toléré, la préparation établie devrait impérativement être poursuivie. Afin de s'en assurer, le médecin doit écrire à la main sur l'ordonnance «Non substituable pour raison médicale».

Immunosuppresseurs

Ces substances ont elles aussi une marge thérapeutique étroite. Chez les patients ayant subi une transplantation d'organe, le traitement est adapté individuellement, sur la base des concentrations sanguines, et surveillé, afin d'éviter les rejets et les effets indésirables. En Suisse, il existe différents produits pour les principes actifs azathioprine, mycophénolate et tacrolimus, alors qu'une seule préparation est actuellement disponible pour la ciclosporine.

Pour les immunosuppresseurs, il est recommandé d'adopter la même approche que pour les antiépileptiques, c.-à-d. qu'en cas d'initiation d'un traitement ou de changement de traitement, il est tout à fait possible de débiter avec un générique bon marché. En revanche, chez les patients sous traitement stable et efficace, la préparation établie devrait être poursuivie [11]. Si un change-

ment de traitement s'avère malgré tout nécessaire, il est recommandé de contrôler la concentration sanguine de principe actif avant le changement et de mesurer à nouveau la concentration sanguine de principe actif 4–5 demi-vies après le changement.

Clozapine et autres neuroleptiques

En 1997, dans un centre de soins de longue durée aux Etats-Unis, chez tous les patients traités par clozapine, la préparation originale a été remplacée par un générique, sans en informer l'équipe soignante [12]. L'ensemble des 25 patients schizophréniques, qui étaient traités depuis des années à une dose inchangée comprise entre 125 et 500 mg/jour, étaient stables sur le plan clinique avant le changement de traitement. Peu après le changement, sept patients ont dû être transférés à la clinique de soins aigus en raison d'une rechute et chez six autres patients, une détérioration a été constatée. Tous les patients ont récupéré en l'espace de quelques semaines, dès que la préparation originale à l'ancienne dose leur a été ré-administrée. Cette efficacité insuffisante du générique chez certains patients, malgré une bioéquivalence auparavant démontrée chez des volontaires sains, s'explique certainement par des différences au niveau de la population (patients vs volontaires sains), de la dose (dose thérapeutique vs dose minimale, c.-à-d. 12,5 mg) et/ou de la situation (traitement à long terme vs dose unique). A l'heure actuelle, il existe sur le site Internet de la FDA, l'autorité sanitaire américaine, une directive spécifique concernant les génériques de clozapine [13], exigeant que la bioéquivalence soit démontrée chez des patients, à l'état d'équilibre, à une dose d'entretien élevée.

Avec les neuroleptiques également, il convient malgré tout d'être prudent lors des changements de préparation, autrement dit, il est préférable d'initier une préparation clairement définie, puis par la suite, d'éviter si possible les changements de préparation.

Lithium et antidépresseurs

Tout comme pour les neuroleptiques, des cas d'échec thérapeutique ou d'effets indésirables ont également été décrits suite au passage à un générique pour le lithium et pour plusieurs antidépresseurs [14]. Il a aussi en partie été démontré que la concentration plasmatique changeait considérablement après le changement de traitement. Par conséquent, il convient également d'éviter, dans la mesure du possible, les changements de préparation ou, le cas échéant, d'instaurer une bonne sur-

veillance clinique, avec éventuellement des contrôles des concentrations plasmatiques du principe actif.

Hormones thyroïdiennes

En cas de traitement par **lévothyroxine** également, le patient reçoit une posologie adaptée individuellement, en fonction de ses besoins. Après un changement de préparation, la dose de principe actif absorbée peut également changer, ce qui est susceptible de compromettre le succès thérapeutique. Aux Etats-Unis, les patients qui présentaient un changement inexplicable des valeurs de thyrostimuline avaient souvent au préalable changé de préparation; l'initiative de changer de préparation avait souvent été prise par le pharmacien, sans que le médecin traitant n'en soit informé [15]. Ainsi, dans le cadre du traitement par des hormones thyroïdiennes, il faudrait également essayer de toujours utiliser la même préparation clairement définie ou alors, en cas de changement de préparation, instaurer un suivi attentif pour vérifier le succès thérapeutique.

Les exemples illustrent que ce n'est pas le générique en lui-même qui est problématique, mais le changement d'un traitement établi efficace

Autres médicaments

Les exemples ci-dessus illustrent que ce n'est pas le générique en lui-même qui est problématique, mais le changement d'un traitement établi efficace. En cas de traitement ajusté individuellement, une concentration plasmatique de principe actif légèrement modifiée peut suffire à compromettre le succès thérapeutique. Dans de telles situations, que ce soit avec les médicaments mentionnés ci-dessus ou dans des situations comparables, par ex. en cas d'insuffisance cardiaque sévère, il convient d'éviter les changements de préparations ou alors, de surveiller étroitement l'évolution. Pour optimiser la sécurité du processus de médication, il est essentiel d'expliquer clairement tous les changements au patient.

Correspondance:

Prof. Karin Fattinger
 Inselspital und Universität Bern
 Universitätsklinik für Allgemeine Innere Medizin
 CH-3010 Bern
[karin.fattinger\[at\]insel.ch](mailto:karin.fattinger[at]insel.ch)

La liste complète des références numérotées se trouve sous www.medicalforum.ch.