

Qu'est-ce qu'un médicament générique ?

Dr Marc Espié, CMS, CH Saint-Louis

Le médicament générique concurrence un médicament original qu'on appelle un médicament « princeps » qui a perdu son exclusivité. Les génériques sont intéressants car ils ont un prix de vente inférieur aux médicaments princeps parce qu'en général les laboratoires qui les fabriquent n'ont pas procédé à des recherches. La recherche a été faite pour le médicament original et cette recherche coûte beaucoup d'argent. Il n'y a pas eu non plus toutes les études imposées en vue de la commercialisation du produit ni d'efforts de publicité. Tout cela explique que le prix de ces médicaments est inférieur par rapport aux princeps.

L'utilité des médicaments génériques est de faire diminuer les dépenses de santé : on sait que les dépenses en matière de médicaments sont importantes et qu'en cancérologie cela ne fait qu'augmenter avec les nouvelles molécules. Avec les génériques, on peut aussi permettre à des populations défavorisées d'avoir accès à des traitements en particulier en dehors de la France, dans des pays n'ayant pas la même protection sociale que nous.

Le générique, un même principe actif que le médicament original

Les génériques ont la même composition quantitative et qualitative que l'original, ils ont le même principe actif. Ils ont aussi la même forme pharmaceutique- je reviendrai sur cette notion- et la même biodisponibilité (*la biodisponibilité est la mesure de la quantité et de la vitesse d'absorption d'un médicament, c'est-à-dire de son passage dans le sang et de son élimination*). L'autorisation de mise sur le marché (AMM) est accordée à un générique après une étude de bioéquivalence (*deux médicaments sont bio équivalents lorsqu'à même concentration ils ont les mêmes effets*). On compare au sein d'un groupe de 12 à 36 personnes – ce sont des volontaires sains mais consentant pour se prêter à des essais- ceux qui ont eu le médicament princeps et ceux qui ont eu un générique, puis on inverse ; on donne à ceux qui avaient le princeps, le générique et réciproquement. On fait des dosages pour voir si les deux produits évoluent de la même façon dans l'organisme des personnes concernées. On regarde la concentration maximale dans le plasma, par le biais de prises de sang, du générique et du princeps, et on note la concentration plasmatique de ces produits en fonction du temps. Avec le temps les médicaments sont éliminés. On vérifie que l'élimination du générique a lieu dans le même délai que l'original en comparant les deux groupes. Si les deux groupes ont des résultats identiques, le générique va obtenir son AMM.

La bioéquivalence est démontrée quand en gros il n'y a pas de différence supérieure à 10% entre les deux médicaments. 10% c'est la marge qui est acceptée d'un point de vue réglementaire. Le médicament générique n'est donc pas une copie conforme du princeps, mais les spécialités génériques sont soumises aux mêmes degrés d'exigences que les spécialités de référence. L'Etat surveille les lieux de développement et de fabrication des génériques : il y a un contrôle continu de la qualité du principe actif. Il y a les mêmes obligations de pharmacovigilance – c'est un suivi organisé pour savoir ce que deviennent les médicaments après leur commercialisation – il y a la même prévention des risques indésirables en cours d'utilisation que ce risque soit potentiel ou avéré.

Des différences de formes

Les différentes formes pharmaceutiques orales à libération immédiate sont considérées comme une même forme pharmaceutique que le médicament soit présenté sous forme d'une gélule, d'une capsule ou d'un comprimé même si le princeps était un comprimé. Les médicaments peuvent être présentés sous forme de sels, d'esters, d'isomères, de mélanges d'isomères ; le principe actif sera considéré comme identique à celui du médicament original quelle que soit sa présentation. Il peut donc y avoir des petites variations chimiques autour de la molécule initiale sans altération de son efficacité. La nature de l'excipient peut être différente et c'est sur ce point que les patients ont des appréhensions. Les excipients des deux catégories de médicaments étant différents, les patients peuvent ne pas réagir tous de la même manière au médicament original et au générique de ce fait. Il peut y avoir des réactions allergiques après prise de génériques signalées par les patients alors que tout se passait bien avec l'original. Il peut y avoir des changements d'aspect bien évidemment des médicaments qui peuvent désorienter les patients en particulier s'ils sont âgés et qu'ils sont habitués à l'aspect de leur médicament. Le générique n'ayant pas le même aspect cela peut être à l'origine d'erreurs de prise médicamenteuse.

Les spécialités génériques sont inscrites au répertoire des groupes génériques qui est publié au JO. Le principe actif y est désigné dans sa Dénomination Commune Internationale (DCI). Par exemple, pour l'Arimidex® ce sera l'anastrozole qui est sa DCI. Le répertoire énumère tous les excipients entrant dans la composition des génériques et précise leurs effets.

L'AMM peut être accordée à un générique qui se présente sous une seule forme pharmaceutique, avec un seul dosage, même si l'original avait plusieurs formes et plusieurs dosages. Le pharmacien a le droit de délivrer par substitution du médicament prescrit un générique du même groupe à condition que le prescripteur n'en ait pas exclu la possibilité.

Des réticences dans leur usage

Il y a des réticences vis-à-vis des génériques. Il y a un manque de confiance de la part des patients comme des médecins. Une étude aux USA révèle que 25% des médecins refusent d'utiliser un générique en première intention pour eux même ou leur famille. Une étude de la FDA a cependant donné les mêmes résultats sur la faible différence entre génériques et originaux en termes de bioéquivalence. En France, une étude de l'AFSSAPS a montré qu'il y avait un taux de non-conformité identique entre médicaments princeps et génériques, soit 6% pour les premiers et 9% pour les seconds, la différence n'étant pas significative. Il peut donc y avoir des médicaments princeps qui ne sont pas « parfaits ».

On sera plus inquiet pour les médicaments qui ont une marge thérapeutique étroite ; lorsque la marge efficacité/toxicité est petite cette différence peut avoir des conséquences. C'est le cas des antiépileptiques, des anticoagulants, de certains hypoglycémifiants ; une marge de 10% ça peut jouer. Des études ont montré que certains génériques ont des délais d'action plus longs comme les antibiotiques chez l'animal.

La mondialisation a rajouté un problème ; celui du lieu de la fabrication. La délocalisation est fréquente vers certains pays comme l'Inde, la Chine, le Brésil ou la Turquie où nous n'avons pas de contrôle. Cette question de la délocalisation n'est au demeurant pas spécifique aux génériques mais touche tous les médicaments en général, y compris les princeps. C'est tout le problème des sous traitants dans l'industrie pharmaceutique, comme dans l'industrie automobile. Des grands trusts pharmaceutiques recourent aux sous traitants pour fabriquer l'excipient ou le principe actif qu'ils ne font qu'« assembler » ! Il y a nécessité de faire des inspections sur place selon les recommandations de l'Académie nationale de médecine de 2011, mais c'est plus simple à écrire qu'à mettre en œuvre.

Les recommandations de l'Académie de médecine

L'Académie de médecine propose « de promouvoir par une pédagogie appropriée s'adressant aux patients et aux pharmaciens la prescription et la délivrance des médicaments génériques. La demande de non substitution médicalement justifiée » – c'est difficile quand une patiente demande la prescription d'Arimidex® avec la mention non substituable alors que médicalement j'ai du mal à la justifier – « doit obligatoirement être respectée par le pharmacien. Son maintien est indispensable à une médecine personnalisée tenant compte des situations à risque ». Si j'ai une patiente qui a fait une réaction allergique à un médicament, je serai moins tenté de lui prescrire un générique.

Autres recommandations ; « il faut appliquer formellement les contrôles réglementaires de qualité. S'il n'est pas possible aux pouvoirs publics français de contrôler la production sur place »- donc d'aller en Inde pour vérifier ce qui se passe-« en particulier celle des matières premières, le contrôle régulier des produits finis importés doit être de règle. Ce contrôle doit s'étendre aux produits princeps dont la matière première est importée dans les mêmes conditions que les génériques ». Comme je l'ai signalé ce n'est pas un problème spécifique aux génériques. « Il faut rapprocher le plus possible la présentation du générique de celle du princeps aussi bien par l'aspect extérieur que par la mise à disposition des différents usages en évitant les excipients à effet notoire ». Il faut éviter en effet les excipients à effets délétères. « En outre, il est souhaitable que dans le cas des traitements chroniques et des associations thérapeutiques les patients puissent se procurer toujours la même marque de générique ». Cette recommandation me paraît importante pour éviter de déboussoler les patients par des changements de génériques alors qu'ils commencent à s'habituer à l'un d'eux. Changer de générique c'est redémarrer à zéro. « Les génériques à marge thérapeutiques étroite demandent à être utilisés avec prudence. »

L'Académie nationale de médecine dit encore « qu'il faut appliquer les règles de la pharmacovigilance et de la pharmaco épidémiologie de la même façon aux génériques qu'aux originaux. Il faut définir les principes actifs indispensables que la France doit avoir à sa disposition et donc les fabriquer sur son territoire pour faire face à toute rupture d'approvisionnement » Notons que régulièrement, on a des ruptures d'approvisionnement y compris pour des chimiothérapies rares !

Hormonothérapie et génériques

Pour l'hormonothérapie, on a le Tamoxifène qui est générique depuis au moins 20 ans et personne ne pose de question sur ce produit ! Ce n'est pas le cas des autres médicaments. L'anastrozole c'est l'Arimidex® ; le letrozole c'est le Fémar® , l'Aromasine® c'est l'exemestane, le Fazlodex® n'est pas encore générique. Sa DCI est fulvestran. Il existe des différences modestes entre princeps et génériques, mais elles existent bien. Les susceptibilités individuelles existent aussi, c'est évident. Il y a toujours des cas particuliers. Je dis toujours aux patientes ; « essayez et puis on verra ». Les réactions catastrophiques sont rares. Il faut voir la tolérance. Si la patiente présente des signes, est davantage nauséuse avec le générique par exemple, on revient au princeps. L'essai est légitime en ce qui concerne les génériques mais il faut rester prudent.