



Médicaments génériques et substitution thérapeutique

*"The truth is not in one extreme
nor the other extreme, nor yet in
the middle but in both extremes".*

Ch. SIMEON

Hôpital du Bois de l'Abbaye, février 2008

Promotion du médicament générique en Belgique

- Marge de délivrance identique à celle du produit d'origine
- Fixation d'un prix maximum (-16 → -30%)
- Application du prix de référence
- Plafonds des tickets modérateurs majorés pour spécialités avec génériques au 4^{ème} niveau ATC
- Prescription sous dénomination commune (DCI)
- Quotas de prescription de produits peu onéreux par spécialité médicale
- *Coûts par pathologie en milieu hospitalier*

Questions habituelles à propos du générique

- Qu'est ce qu'un générique ?
- Quelle qualité pharmaceutique ?
- Même efficacité, même sécurité ? Substituer sans risque ?
 - Equivalence pharmaceutique <> bioéquivalence
 - Bioéquivalence <> équivalence thérapeutique
 - Substitution

Définition générale du médicament générique

- ✚ Copie d'un médicament original dont la propriété intellectuelle, industrielle et commerciale n'est plus couverte par un brevet → protection pendant 20 ans (ou 25 ans s'il n'a pu être exploité commercialement au moins 10 ans)
- ✚ Prix inférieur à celui du produit d'origine

Types de copies admises avec une AMM simplifiée: essais pharmacologiques, toxicologiques et cliniques non exigés

A.R. 3 juillet 1969 art 2.8, a , modifié par A.R. 31 décembre 1992

- Médicament essentiellement similaire, commercialisé généralement en accord avec le détenteur du brevet du produit original
- Médicament à base de principe(s) actif(s) bien documenté(s), par référence à la littérature ou à des monographies décrites dans des pharmacopées
- **Médicament essentiellement similaire à un médicament déjà accepté depuis au moins 10 ans dans la communauté, selon les exigences de l'UE, et commercialisé en Belgique**

Médicament essentiellement similaire

- même composition qualitative et quantitative en substance(s) active(s),
- forme pharmaceutique identique,
- bioéquivalence démontrée, si nécessaire, par des tests de biodisponibilité.

Que penser de la qualité pharmaceutique des produits génériques ?

Arguments contre

- exemples négatifs rapportés dans la littérature
- données frauduleuses
- qualité de l'emballage et de la notice d'information
- qualité des substances actives (ticlopidine, vancomycine,...)
- choix des excipients (colorants, édulcorants, agents de conservation) → **excipients à effet notoire**

Barone (1991): sur 85 formes de Piroxicam, 68 ne répondent pas au test de dissolution de l'USP

Arguments en faveur

- utilisation massive dans divers pays
 - ☞ peu de problèmes déclarés
- faible nombre de produits défectueux
 - ☞ retraits de lots du marché
- conditions de fabrication soumises à exigences similaires (GMP, inspections,...)
- sources de fabrication identiques

Equivalents pharmaceutiques et alternatives pharmaceutiques

Biodisponibilité

Bioéquivalence

Equivalence thérapeutique

Equivalents pharmaceutiques

- même substance active
- même dosage
- même forme
- standards comparables



Ex: Claversal cp. 500 mg \neq Pentasa cp. 500 mg

Alternatives pharmaceutiques

- même radical actif sous différentes formes chimiques (sels, esters,..)
- formes identiques ou différentes
- dosages identiques ou différents



Peuvent être
bioéquivalents

Que trouve-t-on sur le marché du médicament ?

- ✚ Médicaments originaux **Bioéquivalents**
- ✚ Copies commercialisées en co-marketing
- ✚ Médicaments génériques

- ✚ Copies de médicaments originaux
 - Equivalents pharmaceutiques
 - Alternatives pharmaceutiques

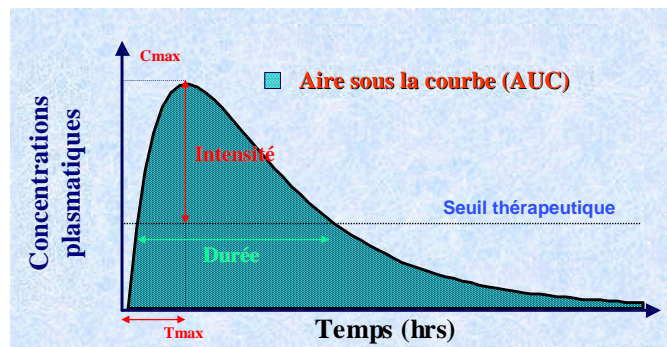
Non nécessairement bioéquivalents

Biodisponibilité : désigne la quantité de principe actif ou de radical actif (pro-drogue) libéré par la forme pharmaceutique et mesurée au niveau plasmatique ainsi que la vitesse à laquelle elle y pénètre

Bioéquivalence : biodisponibilités identiques (même vitesse d'absorption, même quantité absorbée, même vitesse d'élimination) au point qu'une efficacité et une sécurité similaires peuvent être attendues.

Equivalence thérapeutique : même efficacité et même sécurité thérapeutique

Evaluation de la biodisponibilité en administration d'une dose unique

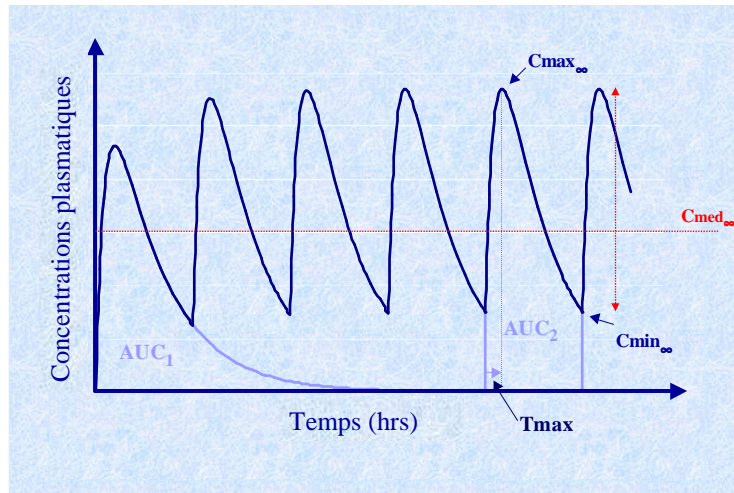


$$0.80 \leq \frac{\overline{AUC}_G}{\overline{AUC}_R} (I.C. 90\%) \leq 1.20 \text{ ou } 1.25$$

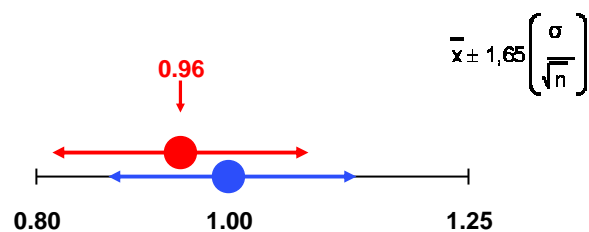
$$\frac{\overline{C_{max,G}}}{\overline{C_{max,R}}}$$

$$\frac{\overline{T_{max,G}}}{\overline{T_{max,R}}}$$

Evaluation de la biodisponibilité après administration en doses multiples



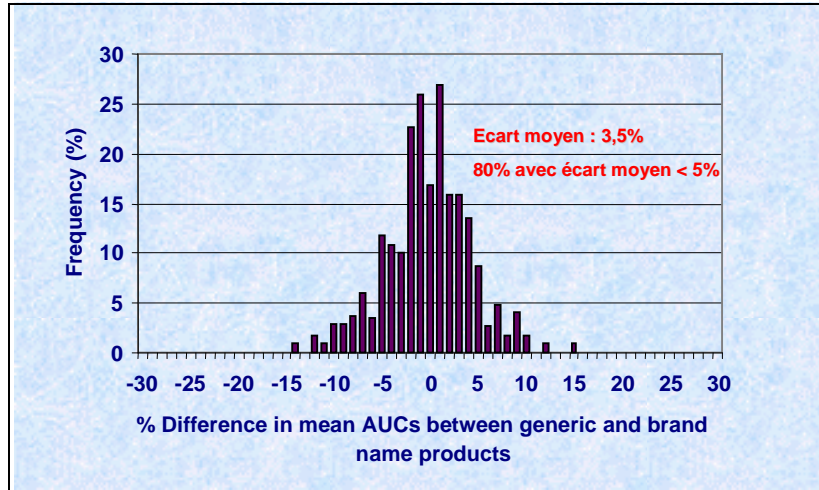
Intervalle de confiance à 90%



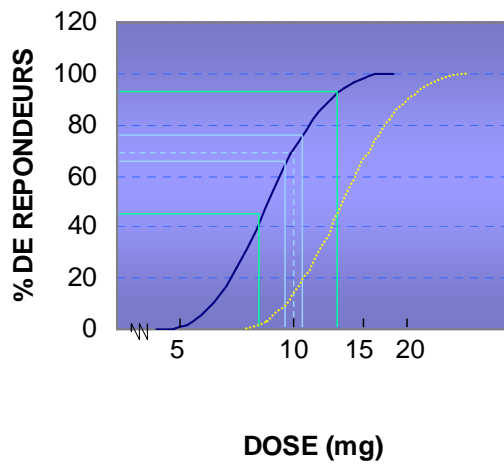
$$\frac{\overline{AUC_T}}{\overline{AUC_R}} = 0.96 \quad \text{IC (90\%)} : 0.96 (0.82 - 1.10)$$

Différences observées entre les AUC moyennes de produits génériques et de produits originaux dans 224 études de bioéquivalence soumises à la FDA

Nightingale S.L., Morrison J.C. JAMA, 1987.

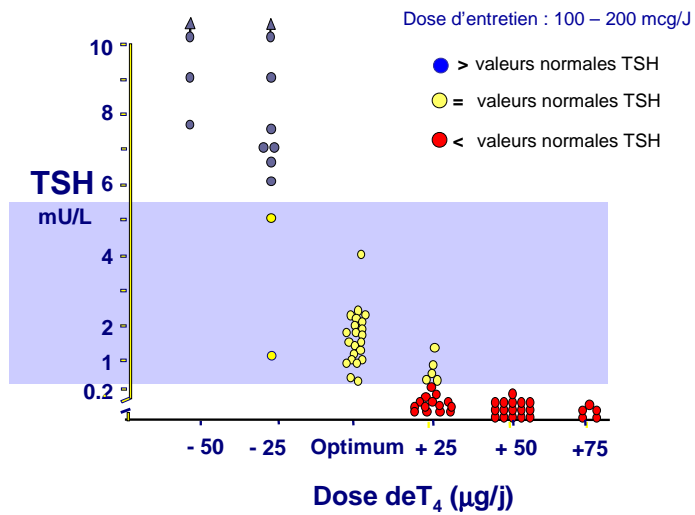


Relation dose - réponse

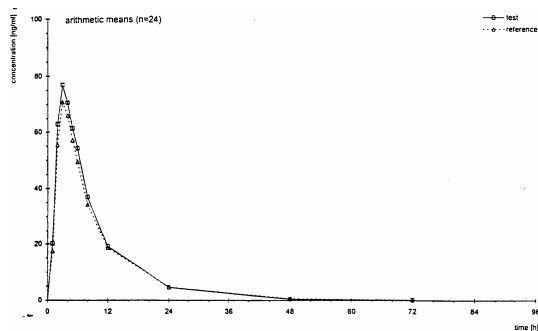


Impact de faibles changements de doses de lévothyroxine sur les taux de TSH

Carr D, et al. *Clin Endocrinol.* 1988;28:325-333.



Comparaison de courbes de biodisponibilités moyennes (Exemple: Enalapril)



Variations inter-individuelles des courbes de biodisponibilité (Exemple: Enalapril)

fig. 2a:

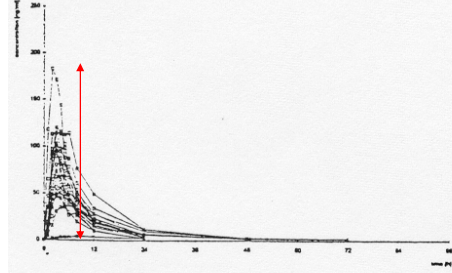
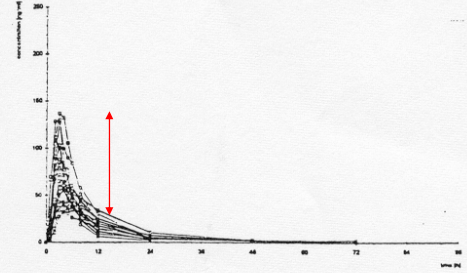
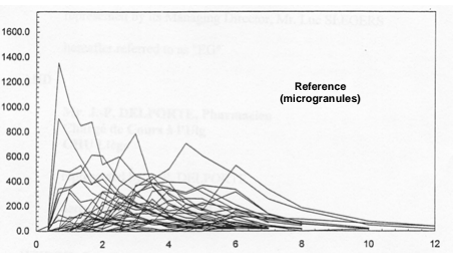
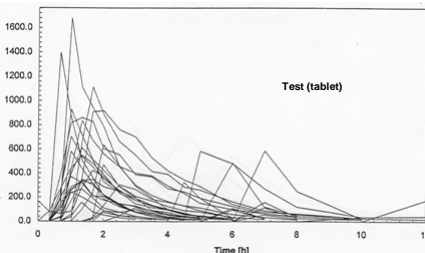
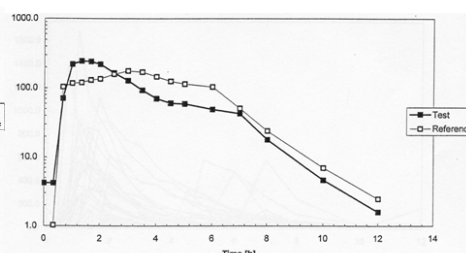
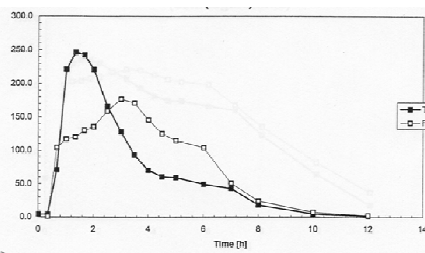


fig. 2b:



Exemple: Omeprazole 20 mg (after standard high-fat meal on 8 consecutive days, n=35)

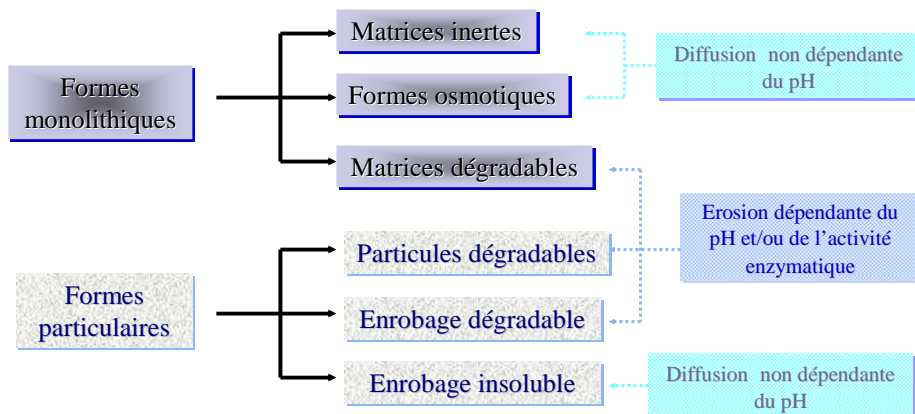


Dans les tests de biodisponibilité, tout est planifié, mis en œuvre pour réduire la variabilité inter- et intra-individuelle puisque l'objectif de ces tests est de démontrer que les pharmacocinétiques des produits testés sont équivalentes, partant de l'hypothèse qu'il y a une relation entre les taux plasmatiques en substance active et les réponses thérapeutiques ou indésirables.

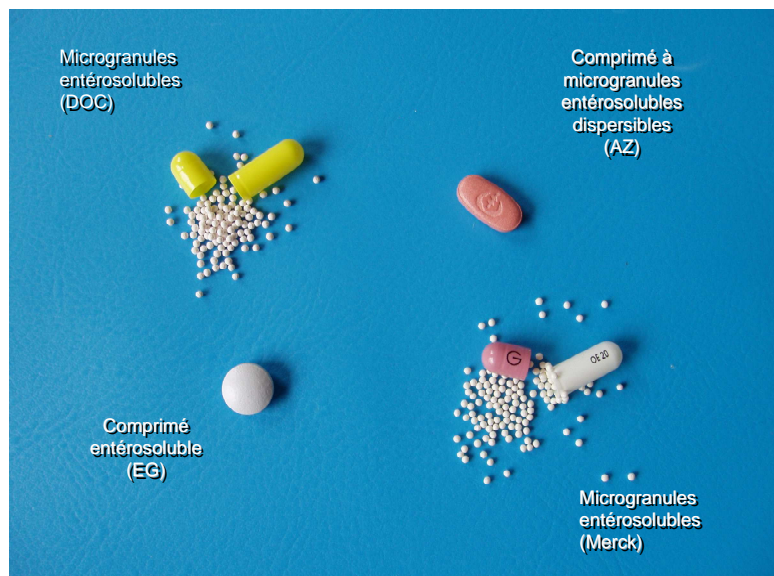
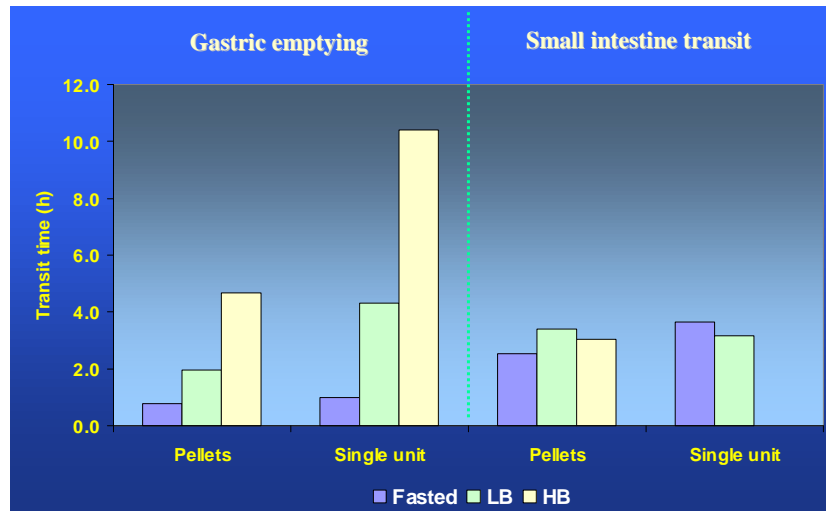


Augmentation des variabilités inter et intra-individuelles dans les conditions usuelles de prises du médicament dans une population non sélectionnée

Structure générale des formes G.I. à libération contrôlée

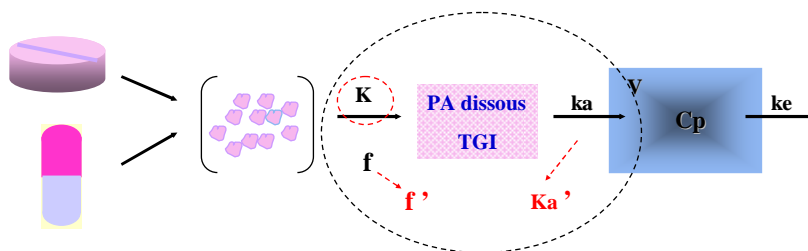


Influence du type de repas sur la vidange gastrique et le transit dans l'intestin grêle de formes particulières (pellets) ou monolithiques (single units)



La variabilité inter et intra-sujet
peut-elle être imputée à une
hétérogénéité des qualités
pharmaceutiques du médicament ?

Libération du principe actif en milieu
gastro-intestinal et vitesse d'absorption

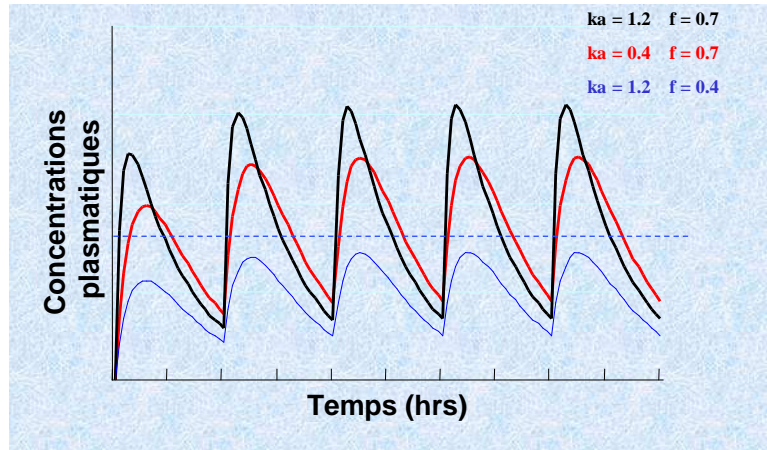


Si $K \ll ka$

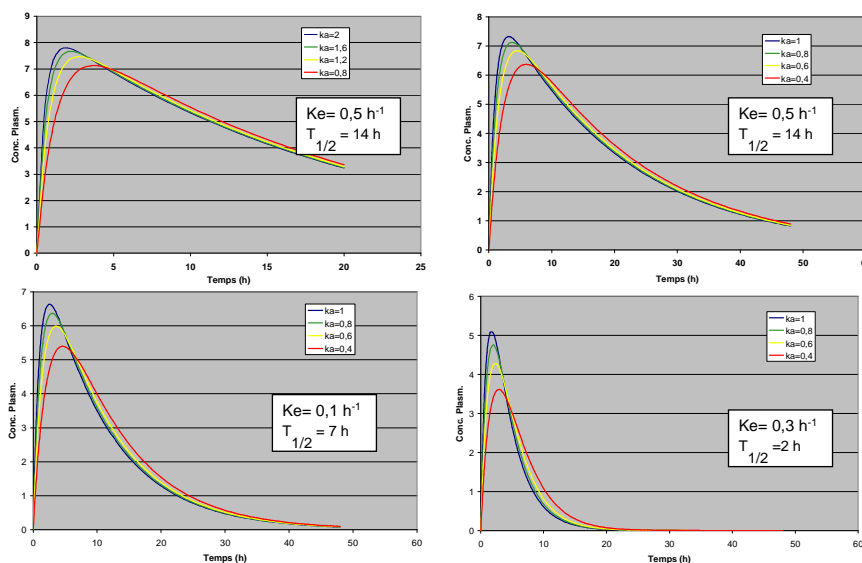


La vitesse de libération à
partir de la forme détermine
la vitesse d'absorption

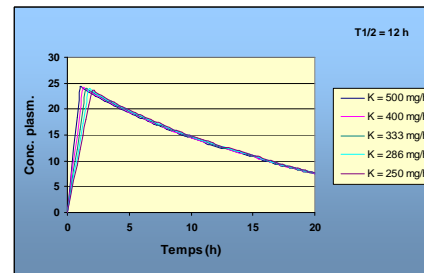
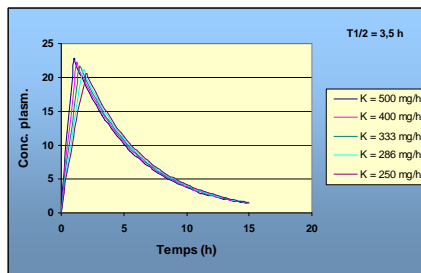
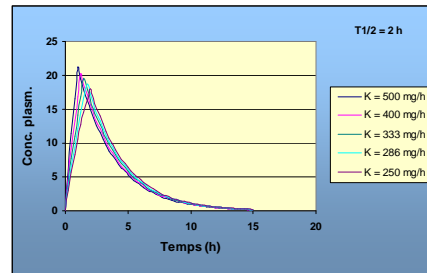
Effet de la **quantité absorbée** et de la **vitesse d'absorption** sur les concentrations plasmatiques



Modification de la constante apparente d'absorption sous l'effet de la vitesse de dissolution



Effet direct de la vitesse de dissolution sur la vitesse d'absorption



Conditions pour que la vitesse de dissolution affecte significativement la cinétique plasmatique du médicament

- Vitesse de dissolution considérablement réduites
- Vitesse de dissolution fortement dépendante du pH
- Vitesse d'élimination très élevée
- Augmentation de l'effet de premier passage lié au ralentissement de la dissolution :
 - augmentation de la dégradation du p.a. par les sucs digestifs
 - niveau de saturation d'un processus métabolique dans la paroi intestinale ou dans le foie
 - existence d'une fenêtre de résorption

Quelques conclusions de ces considérations pharmacocinétiques :

- Si les tests de biodisponibilités permettent de conclure à la bioéquivalence des produits testés, ils ne peuvent exclure, au niveau individuel, des différences de réponses thérapeutiques ou indésirables dans les conditions réelles d'utilisation.

- Sur l'ensemble d'une population traitée, ces phénomènes ne devraient être que marginaux.

- Les variabilités de biodisponibilité inter et intra-sujet sont, en général, beaucoup plus liées aux caractéristiques physiopathologiques du patient et aux conditions qui entourent la prise du médicament qu'aux différences souvent minimes existant entre formes d'origines différentes.

Principales substances avec problèmes de biodisponibilité cliniquement significatifs

- | | |
|---------------------------|--------------------------|
| ■ acide acétylsalicylique | ■ hormones thyroïdiennes |
| ■ amitriptyline | ■ oxytétracycline |
| ■ carbamazépine | ■ phénytoïne |
| ■ chloramphénicol | ■ phénylbutazone |
| ■ chlorpromazine | ■ prednisone |
| ■ clozapine | ■ piroxicam |
| ■ cyclosporine | ■ quinidine |
| ■ diazépam | ■ tetracycline |
| ■ digoxine | ■ théophylline |
| ■ diltiazem | ■ warfarine |
| ■ furosémide | |
| ■ glibenclamide | |

Bioéquivalence "démontrée" par des tests in vitro ?

☞ Tests in vivo non nécessairement exigés pour des dosages différents d'un même médicament (rapports p.a. / excipient identiques)

☞ **Jamais d'exemption des tests in vivo si :**

- le principe actif → nouveauté, polymorphisme, pharmacocinétique non linéaire, index thérapeutique faible
- forme pharmaceutique particulière
- présence d'excipients capables d'affecter la biodisponibilité

Critères utilisés par le *Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte* (Allemagne) dans un arbre de décision pour déterminer si les tests de biodisponibilité doivent être requis ou non.

G.H. Gleiter et al. *J. Clin. Pharmacol.* 1998, 38, 904-11

- **Tout nouveau médicament**
- Critères pharmacodynamiques (1ère ligne)
- Critères pharmacocinétiques (2ème ligne)
- Critères physicochimiques (3ème ligne)
- Critères spéciaux

Critères utilisés par le *Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte* (Allemagne) dans un arbre de décision pour déterminer si les tests de biodisponibilité doivent être requis ou non.

G.H. Gleiter et al. *J. Clin. Pharmacol.* 1998, 38, 904-11

- **Tout nouveau médicament**
- Critères pharmacocinétiques (2ème ligne)
- Critères physicochimiques (3ème ligne)
- Critères spéciaux

- Médicaments utilisés dans des maladies sévères exigeant des effets prévisibles
- Médicaments avec un index thérapeutique faible

Critères utilisés par le *Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte* (Allemagne) dans un arbre de décision pour déterminer si les tests de biodisponibilité doivent être requis ou non.

G.H. Gleiter et al. *J. Clin. Pharmacol.* 1998, 38, 904-11

- **Tout nouveau médicament**
- **Critères pharmacodynamiques (1ère ligne)**
- **Critères pharmacocinétiques (2ème ligne)**
- **Critères physicochimiques (3ème ligne)**
- **Critères spéciaux**

- **Pharmacocinétique non linéaire**
- **Effet de premier passage > 70%**
- **Absorption faible (<30%) ou complexe**

Critères utilisés par le *Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte* (Allemagne) dans un arbre de décision pour déterminer si les tests de biodisponibilité doivent être requis ou non.

G.H. Gleiter et al. *J. Clin. Pharmacol.* 1998, 38, 904-11

- **Tout nouveau médicament**
- **Critères pharmacodynamiques (1ère ligne)**
- **Critères pharmacocinétiques (2ème ligne)**
- **Critères physicochimiques (3ème ligne)**
- **Critères spéciaux**

- **Solubilité faible**
- **Mouillabilité faible**
- **Instabilité dans le tractus gastro-intestinal**
- **Produits métastables et polymorphisme**

Critères utilisés par le *Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte* (Allemagne) dans un arbre de décision pour déterminer si les tests de biodisponibilité doivent être requis ou non.

G.H. Gleiter et al. *J. Clin. Pharmacol.* 1998, 38, 904-11

- **Tout nouveau médicament**
- **Critères pharmacodynamiques (1ère ligne)**
- **Critères pharmacocinétiques (2ème ligne)**
- **Critères physicochimiques (3ème ligne)**
- **Critères spéciaux**

- **Formes particulières (action prolongée, entériques, formes liquides spéciales,...)**
- **administration non orale (rectale, pulmonaire, implants, formes dépôt SC ou IM, TTS, ...)**

Critères utilisés par le *Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte* (Allemagne) dans un arbre de décision pour déterminer si les tests de biodisponibilité doivent être requis ou non.

G.H. Gleiter et al. *J. Clin. Pharmacol.* 1998, 38, 904-11

- **Tout nouveau médicament**
- **Critères pharmacodynamiques (1ère ligne)**
- **Critères pharmacocinétiques (2ème ligne)**
- **Critères physicochimiques (3ème ligne)**
- **Critères spéciaux**

- **Formes particulières (action prolongée, entériques, formes liquides spéciales,...)**
- **administration non orale (rectale, pulmonaire, implants, formes dépôt SC ou IM, TTS, ...)**

BCS (Biopharmaceutics classification system)

■ Les *biowaivers*

- Produits à libération rapide administrés per os (>85% en 30 min.)
- Principes actifs à haute solubilité dans une gamme de pH de 1 à 7,5
- Principes actifs à haute perméabilité, faible first-pass effect
- Absence d'excipients susceptibles d'affecter la résorption
- Absence de substance à index thérapeutique faible

Classes de médicaments et indications pour lesquelles l'évaluation de la biodisponibilité est obligatoire

(Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Germany)

G.H. Gleiter et al. *J. Clin. Pharmacol.* 1998, 38, 904-11

- Antiarythmiques
 - Antidiabétiques
 - Anticoagulants
 - Antiépileptiques
 - Bronchodilatateurs
 - Glycosides cardiotoniques
 - Cytostatiques
 - Médicaments des maladies coronaires
 - Anti-infectieux (antibiotiques, antifongiques, antiviraux et antiparasitaires)
 - Hormones, substituts hormonaux
 - Immunosuppresseurs
- Indications vitales
 - Possibilité d'effets secondaires sévères
 - Index thérapeutique faible

La bioéquivalence signifie-t-elle une équivalence thérapeutique ?

“Comme d’après le législateur, un médicament générique est et doit être *“essentiellement équivalent”* au médicament de référence, l’on peut revendiquer dans la publicité qu’un médicament générique a les mêmes qualités, et que l’effet thérapeutique des deux médicaments est identique.”

Tribunal de Commerce de Louvain, 26 mars 2002

Causes potentielles d'inéquivalence thérapeutique

- Normes de biodisponibilité (80-125%)
- Variabilité d'effets thérapeutiques atténuée par des essais de biodisponibilité très protocolés
- Composition en excipients (excipients à effet notoire)
- *Subjectivité du jugement du patient (couleur, forme, goût, conditionnement, ...)*

Exemples d'excipients à effet notoire

- BHT, BHA
- Colorants azoïques
- Parabens
- Sulfites, métabisulfites
- Huile de ricin polyoxyéthylénée, huile d'arachide,...
- Lactose, Glucose, Fructose, Saccharose, Sorbitol, Maltitol,...
- Aspartam
- Ethanol
- Potassium
- ...

Causes potentielles d'inéquivalence thérapeutique

- Normes de biodisponibilité (80-125%)
- Variabilité d'effets thérapeutiques atténuée par des essais de biodisponibilité très protocolés
- Composition en excipients (excipients à effet notoire)
- *Subjectivité du jugement du patient (couleur, forme, goût, conditionnement, ...)*

Patients' attitudes towards experiences of generic drug substitution in Norway

(I. Kjoenniksen & Coll. Pharm World Sci, 2006, 28, 284-289)

Enquête sur :

- Satisfaction générale
- Effets thérapeutiques
- Effets secondaires
- Utilisation en pratique
 - Compliance
 - Autonomie de prise en charge

Patients' attitudes towards experiences of generic drug substitution in Norway

(I. Kjoenniksen & Coll. Pharm World Sci, 2006, 28, 284-289)

- 36% → 1 ou plusieurs expériences négatives
- 20% → dissatisfaction générale
- 12% → plus d'effets secondaires
- 18% → efficacité moindre

Sans corrélation avec âge, sexe, nombre de médicaments consommés, information reçue du médecin ou du pharmacien

41% des patients sont contre le générique s'ils ne perçoivent pas un avantage économique direct

Impact sur la compliance des patients qui vivent une expérience négative ?

Critères de sélection d'un médicament générique

Groupe de travail de la SSPF

- Nom du médicament
- Titulaire de l'enregistrement
- Fabricant
- Gamme des dosages
- Nombre de comprimés
- Forme galénique
- Forme du comprimé
- Sécabilité
- Couleur
- Conservation
- Présence d'excipient notoire, composition
- Goût (sirop)
- Type de conditionnement
- Indications
- Notice « public »
- Prix

Situations où la substitution impose un suivi plus attentif durant la période de transition

- Enfants et personnes âgées
- Patients asthmatiques, patients débilisés
- Médicaments avec **index thérapeutique faible**
- Traitements cardiovasculaires
 - antiarythmiques (quinidine, procainamide, **flécaïmide**; **amiodarone**)
 - digitaliques (digoxine, digitoxine)
 - diurétiques y compris la spironolactone et le triamtèrene
 - anticoagulants oraux
- Antidiabétiques oraux
- Psychotropes (**clozapine**, **lithium**)
- Antiépileptiques (**carbamazépine**, **phénytoïne**, **acide valproïque**,...)
- Hormones (contraceptifs oraux, **hormones thyroïdiennes**,...)
- Médicaments ou systèmes médicamenteux pour le système respiratoire (**théophylline**, **aérosols**, ...)
- Formes à libération modifiée (**action prolongée**, entériques, transdermiques)
- ...

Conclusions

- ☞ Argument économique
- ☞ Qualité pharmaceutique
- ☞ Bioéquivalence \neq équivalence thérapeutique
- ☞ Substitution prudente
 - démarrage d'un traitement
 - princeps \rightarrow générique
 - générique \rightarrow princeps
- ☞ Pharmacovigilance