

LE POINT SUR LES MÉDICAMENTS GÉNÉRIQUES ET SUR LA PRESCRIPTION SOUS DÉNOMINATION COMMUNE

J-P. DELPORTE (1), L. DELATTRE (2), P. HERNÉ (3)

RÉSUMÉ : En complément à une publication antérieure, le texte présent tente de répondre à quelques questions qui sont régulièrement soulevées à propos des médicaments génériques : qualité pharmaceutique, bioéquivalence et équivalence thérapeutique, substitution, etc. Un résumé de dispositions légales destinées à promouvoir la prescription de médicaments génériques, notamment par le prix de référence ou la prescription par dénomination commune est également abordé.

MOT-CLÉS : *Médicaments génériques - Bioéquivalence - Prescription - Prix de référence - Prescription par dénomination commune*

INTRODUCTION

Une première mise au point sur le médicament générique a fait l'objet d'une publication antérieure dans la Revue Médicale de Liège (1). Entre temps, diverses mesures ont été prises par le Ministre de la Santé en vue de promouvoir une utilisation plus large des médicaments génériques dans la population : d'abord, l'application du prix de référence, ensuite, l'autorisation de prescription des médicaments sous une dénomination commune et la fixation des quotas de prescriptions peu onéreuses par spécialité médicale. Par ailleurs, diverses questions à propos des génériques, souvent le reflet d'une certaine méfiance à leur égard, sont régulièrement posées et ont notamment été adressées au comité de rédaction de la Revue Médicale de Liège : les qualités de toutes les formes génériques sont-elles équivalentes, vu notamment la diversité des lieux de production ? Présentent-ils tous une efficacité identique à celle du produit original ? Que penser des remarques formulées par les patients selon lesquelles le médicament n'aurait pas autant d'effet ou présenterait plus d'effets indésirables.

Répondre avec précision à ces diverses questions n'est pas aisné, voire quasiment impossible, car elles touchent à des données souvent confidentielles ou à des avis sur lesquels la part de subjectivité peut être importante. Plusieurs des points soulevés ayant été largement commentés dans un article précédent (1), nous nous limiterons à quelques explications complémentaires sans toutefois pouvoir faire référence à des spé-

GENERIC MEDICATIONS AND PRESCRIPTION BY NON-PROPRIETARY NAME

SUMMARY : Complementarily to a previous publication, this paper tries to answer a few commonly asked questions about generic medications : pharmaceutical quality, bioequivalence and therapeutic equivalence, substitution, etc. A summary of recent regulations about reference price and prescription by non-proprietary name, aiming at the promotion of generic medication prescription is also presented.

KEYWORDS : *Generic medication - Bioequivalence - Drug prescription - Reference price - International non-proprietary name*

cialités particulières puisque les données qui les concernent font partie de dossiers confidentiels auxquels ont seulement accès les autorités et commissions compétentes.

A PROPOS DES MÉDICAMENTS GÉNÉRIQUES

En ce qui concerne l'équivalence de qualité pharmaceutique des produits génériques, il faut rappeler que tous les médicaments enregistrés au niveau belge ou européen doivent répondre à des exigences minimales qui garantissent que leur qualité pharmaceutique est suffisante. Il appartient aux commissions qui délivrent les autorisations de mise sur le marché, de veiller, sur la base du dossier déposé, à ce que toutes ces exigences minimales soient remplies pour chaque médicament autorisé. Des échantillonnages peuvent également être réalisés sur demande des experts lorsque, sur base du dossier qu'ils évaluent, ils ont des doutes sur la qualité du produit. En outre, il appartient aux agences du médicament locales, en particulier aux inspections de la pharmacie, de vérifier sur les sites de production que les règles de Bonnes Pratiques de Fabrication sont respectées et que le médicament est préparé dans les conditions décrites dans le dossier d'enregistrement. Ces règles sont d'application autant pour le médicament «princeps» que pour le médicament générique.

Souvenons-nous aussi qu'un médicament générique n'a pas nécessairement la même composition en excipients, ni le même mode de fabrication que le médicament «princeps». C'est la raison pour laquelle on exige de la plupart des médicaments génériques de faire la preuve de leur bioéquivalence. Cette bioéquivalence démontre que les différences entre taux plasmatiques observés restent dans des limites acceptables, mais ne démontre pas nécessairement l'identité des effets sur chaque patient. Songeons notamment aux patients intolérants à certains

(1) Dr. Sc. Pharm., Chargé de Cours, Pharmacie hospitalière et Economie du Médicament.

(2) Dr. Sc. Pharm., Professeur, Technologie pharmaceutique.

(3) Dr. Sc. Pharm., Chargé de Cours, Législation et Déontologie pharmaceutiques, Département de Pharmacie, Université de Liège.

excipients à effets notoires (lactose, gluten, métabisulfite, conservateurs, colorants, etc.), ou à ceux chez qui certains excipients sont peu indiqués (aspartam, glucose, saccharose,...). A ce niveau, on peut regretter que la présence de tels excipients dans les médicaments génériques ne soit pas systématiquement et clairement renseignée au prescripteur, au dispensateur et au malade, surtout quand ils n'entrent pas dans la composition du produit «princeps».

D'autres particularités inhérentes à la forme pharmaceutique peuvent aussi expliquer la variabilité de réponse observée par certains malades. En effet, la durée de passage de la forme, de l'estomac vers l'intestin, dépend notamment de sa taille et de sa densité. Les liquides et les particules solides qui ont un diamètre inférieur à 3 à 5 mm sont vidangés pendant la période digestive et passent aisément la valve pylorique. Des particules plus importantes non digestibles, c'est le cas de formes pharmaceutiques monolithiques (formes entériques conventionnelles, certaines formes à action prolongée), peuvent être retenues par la valve pylorique, prolongeant les durées de transit gastrique de façon variable et imprévisible, souvent entre 15 minutes à 4 heures. En présence d'un repas, elles pourront atteindre près de 10 heures. En conséquence, les temps de rétention en milieu gastrique des formes particulières seront généralement moins affectés par la présence de nourriture et devraient présenter des biodisponibilités plus reproductibles que les formes monolithiques classiques. Or, on constate que coexistent sur le marché du générique des formes monolithiques, microgranulaires ou microdispersibles, par exemple d'oméprazole, que les variabilités de transit pourraient affecter différemment.

Si la preuve de bioéquivalence est habituellement exigée par les autorités légales pour l'autorisation de mise sur le marché des médicaments génériques, cette règle n'est toutefois pas absolue. Divers critères ont été proposés pour définir quand un médicament générique, administré par voie orale, peut être exempté de la preuve de sa bioéquivalence (1, 2, 3). A ces critères s'ajoute maintenant un nouveau paradigme basé sur le BCS (Biopharmaceutical Classification System) proposé par la FDA (Food and Drug Administration) (4), définissant pour l'industrie, des règles applicables aux formes galéniques à libération rapide et précisant si oui ou non, des tests de bioéquivalence doivent être menés. Une approbation uniquement sur la base de tests *in vitro* peut être obtenue pour des substances actives qui présentent des caractéristiques à la

fois de solubilité et de perméabilité (aptitude à être résorbées) favorables, et pour autant que ces substances ne soient pas caractérisées par un index thérapeutique faible et qu'elles ne soient pas accompagnées d'excipients que l'on sait capables de modifier la vitesse ou le niveau de résorption de certains médicaments. Les substances peuvent ainsi être sous-classifiées en 4 classes selon leur solubilité en milieu aqueux à des valeurs de pH, proches des valeurs physiologiques gastro-intestinales et de leur perméabilité mesurée dans des conditions diverses (5). Ainsi, sur 130 substances actives utilisées par voie orale, appartenant à la liste des médicaments essentiels définie par l'OMS, seules 24 substances présentent toutes les caractéristiques, solubilité et perméabilité élevées (classe I), permettant de les exempter des tests *in vivo*. D'autres substances appartenant à d'autres classes, pourraient toutefois être ajoutées à cette liste.

L'écart de biodisponibilité moyenne, toléré entre forme générique et forme originale (80-125%), a souvent été discuté et considéré par certains comme excessif. Rappelons toutefois que pour que l'intervalle de confiance à 90% de la valeur moyenne de biodisponibilité se maintienne entre ces valeurs, la valeur moyenne de disponibilité du produit générique doit généralement se situer le plus souvent entre 95 et 105% de la valeur moyenne de biodisponibilité du produit d'origine. Ceci semble confirmé par une étude déjà ancienne qui montrait que, sur 224 études de bioéquivalence présentées à la FDA, 80% des AUC (aire sous la courbe) moyennes se situaient dans des limites de $\pm 5\%$, par rapport au produit de référence, et que l'écart moyen, entre les AUC moyennes des formes «princeps» et des formes génériques, était de $\pm 3,5\%$ (6).

Que ces écarts puissent influencer le pourcentage de non-répondeurs à une forme particulière, ou l'apparition d'effets indésirables, cela ne peut être contesté, du moins au plan théorique, puisque pour beaucoup de médicaments, il existe une relation de type sigmoïdale entre, d'une part, le logarithme de la dose administrée (proportionnelle à la biodisponibilité) et, d'autre part, le pourcentage de répondeurs ou de sujets présentant des effets indésirables. Ces derniers pouvant être liés à des effets de pics plasmatiques, eux-mêmes sujets à une variabilité souvent plus large que celle des AUC. On ne peut donc exclure, que les écarts acceptables de biodisponibilité puissent affecter dans une certaine mesure les effets thérapeutiques ou non désirés chez certains sujets. Toutefois, ces différences de biodisponibilités moyennes, qu'elles portent

sur les AUC ou sur les effets de pic, paraissent de faible importance en regard de l'énorme variabilité, non contrôlable, de biodisponibilités inter- et intraindividuelles, observées pour un même médicament, «princeps» ou générique, dans des essais contrôlés et, *a fortiori*, dans les conditions normales de leur utilisation. Nous ne disposons pas davantage de données comparatives sur les variabilités de biodisponibilités entre lots d'une même spécialité, qu'elle soit «princeps» ou générique, sur lesquelles on se pose apparemment moins de questions.

Le Centre de Pharmacovigilance, consulté à propos des notifications qui auraient pu lui être rapportées, confirme que le nombre restreint de notifications reçues, pour lesquelles le rapporteur impute une réaction à un médicament générique, en général en raison de l'absence d'une telle réaction avec le médicament de référence, ne permet pas de tirer de conclusions. Aucun médicament ou aucune classe particulière n'apparaît comme faisant l'objet d'une fréquence anormale de notification. La Direction générale des Médicaments reçoit aussi, de temps à autre, des plaintes concernant un manque d'efficacité du médicament générique, mais il est souvent difficile de donner une réelle opinion sur les cas rencontrés, car le contexte thérapeutique et pathologique dans lequel le patient se trouve est peu connu. De même, le nom exact du médicament ou le numéro de lot sont rarement mentionnés. S'il s'avère qu'un problème de manque d'efficacité ou d'effet indésirable est suspecté pour un lot d'un médicament générique, un échantillonnage et un contrôle de ce lot sont réalisés et un retrait peut être envisagé, comme pour tout autre médicament.

Vu les écarts potentiels, mais assez théoriques, dans les réponses individuelles à des médicaments présentant des biodisponibilités statistiquement identiques, il est donc raisonnable d'envisager avec précaution la substitution de médicaments présentant un index thérapeutique faible (digitaliques, antiarythmiques, anticonvulsivants, ...) ou pour lesquels des problèmes d'inéquivalence thérapeutique (hormones thyroïdiennes ou contraceptives,...) auraient été signalés dans la littérature scientifique. Recommander la prudence ne signifie pas que la substitution doit être évitée, mais suggère un suivi attentif du médecin prescripteur lors de son initiation, complété par un contrôle plasmatique ou biologique approprié lorsque cela s'avère possible pour certaines de ces substances. Ces règles de prudence ainsi que les principales substances concernées ont été rappe-

lées dans un récent numéro des *Folia Pharmacotherapeutica* (9).

A PROPOS DU PRIX DE RÉFÉRENCE ET DE LA PRESCRIPTION SOUS DÉNOMINATION COMMUNE

LE PRIX DE RÉFÉRENCE

L'application d'un prix de référence au remboursement des spécialités qui possèdent des équivalents génériques, semble avoir donné une impulsion à la consommation de médicaments génériques. Il donne en effet un avantage significatif en faveur du patient qui recourt au générique. L'application du prix de référence, consiste à accorder au produit d'origine, la même base de remboursement que celle attribuée au médicament générique. La différence entre le prix du médicament «princeps» (30% du prix public) et celui du médicament générique est donc portée à charge du patient en complément à son ticket modérateur. Cette règle vaut également pour les patients qui viennent en consultation à l'hôpital ou en clinique de jour. Pour les patients hospitalisés, leur contribution personnelle pour l'ensemble des médicaments remboursés qu'ils reçoivent étant fixée forfaitairement à 0,62 euros par journée d'hospitalisation, la différence de prix entre médicament «princeps» et générique est en fait à charge de l'hôpital.

Les prix de référence qui s'appliquaient essentiellement à des spécialités ou à des copies pour lesquelles des formes génériques ont été introduites sur le marché ont connu une extension de leur application, par la loi du 27 avril 2005, publiée au Moniteur Belge du 20 mai 2005. Ils concernent dorénavant, pour une composition active identique, toutes les formes pharmaceutiques quels que soient la voie d'administration et le dosage, à moins qu'il ne soit démontré que la forme présente une valeur thérapeutique spécifique significativement supérieure aux autres formes; ils ne s'appliquent pas aux formes injectables s'il n'y a pas d'autre forme injectable remboursable. En outre, l'extension du prix de référence touche également les spécialités dont la, ou les principales substances actives se présentent sous différents sels, esters, éthers, isomères, mélanges d'isomères, complexes ou dérivés de la ou des principales substances actives d'une spécialité «princeps».

LA PRESCRIPTION SOUS DÉNOMINATION COMMUNE

De nouvelles dispositions légales édictées le 10 août 2005 (Moniteur Belge du 20 septembre

2005) ont redéfini des règles en matière de prescription des médicaments, notamment par dénomination commune internationale, ainsi qu'en matière de délivrance par le pharmacien et de modalités d'intervention des organismes assureurs. En effet, le médecin a dorénavant la possibilité de prescrire soit sous un nom de fantaisie, ne pouvant se confondre avec la dénomination commune, soit sous une dénomination commune (INN : International non Proprietary Name) c'est-à-dire la dénomination commune de(s) (la) substance(s) active(s) la (les) plus importante(s) reprise(s) dans l'Anatomical Therapeutic Chemical Classification (ATC-code) établie par l'OMS, soit sous une dénomination scientifique assortie d'une marque ou du nom du titulaire de la mise sur marché.

Ces dispositions légales rappellent, qu'outre les éléments antérieurement définis, la prescription doit comporter la forme d'administration et son dosage unitaire, soit le nombre de comprimés par conditionnement et le nombre de conditionnements, soit la mention de la durée de la thérapie en semaines et/ou en jours. Si le médecin ne précise pas la taille du conditionnement, l'intervention de l'assurance ne couvre que le plus petit modèle remboursable. Si le médecin prescrit un conditionnement plus grand que celui autorisé au remboursement ou s'il prescrit un conditionnement qui n'existe pas, l'assurance ne couvre que le remboursement du plus grand conditionnement remboursable contenant un nombre d'unités directement inférieur au nombre d'unités prescrites.

Il est rappelé aussi au médecin, que pour les spécialités des chapitres I et II de la liste des médicaments remboursés, seules les indications enregistrées autorisent le remboursement. La prescription sous dénomination commune de ces spécialités n'est possible que lorsque toutes les spécialités délivrées sont soumises à des conditions de remboursement identiques.

Le pharmacien qui reçoit une prescription mentionnant seulement la dénomination commune, assure une traçabilité de sa délivrance en annotant dans son registre l'identification complète du produit qu'il délivre au malade (nom complet, forme, dosage et taille du conditionnement). Il ne peut délivrer une prescription magistrale, sauf si le médecin a clairement expliqué que le médicament prescrit sous sa dénomination commune doit faire l'objet d'une prescription magistrale ou si le médicament n'est disponible que sous cette forme. L'assurance n'intervient que si le pharmacien délivre une spécialité correspondant à la dénomination commune prescrite et à la condition qu'elle

figure sur la liste des médicaments remboursables.

En cas de prescription sous dénomination commune, le pharmacien délivre en priorité un générique, une copie ou une spécialité originale reprise dans le système de remboursement de référence dont le prix est égal à la base de remboursement, n'impliquant aucun supplément pour le patient. Si cette possibilité n'existe pas, le pharmacien délivre une spécialité originale, reprise dans le système de remboursement de référence dont le prix est différent de la base de remboursement, ce qui entraîne évidemment un supplément pour le patient. Ce n'est que dans le cas ou ces deux conditions ne peuvent être appliquées que le pharmacien pourra délivrer une spécialité originale, ne figurant pas dans le système de remboursement de référence.

Remarquons aussi que si la spécialité concernée figure à la fois au chapitre I et au chapitre II de la liste, l'assurance n'intervient que si le pharmacien délivre une spécialité reprise au chapitre I.

Enfin, lorsque plusieurs possibilités existent, les dispositions légales précisent que le pharmacien doit tenir compte du meilleur intérêt du bénéficiaire en tenant compte des paramètres financiers mais aussi de l'intérêt thérapeutique pour le patient (allergie ou intolérance à un excipient particulier, par exemple).

CONCLUSION

S'il existe des raisons théoriques ou objectivables de penser que la substitution d'un médicament générique à un médicament «princeps» puisse conduire à une modification des effets thérapeutiques ou indésirables chez un malade, la fréquence ou l'importance de tels phénomènes doit être relativisée pour 2 raisons majeures. La première est sans doute l'énorme diffusion des médicaments génériques dans la plupart des pays et ce, parfois depuis de nombreuses années, sans qu'on puisse la mettre en relation avec une fréquence anormale de notifications de pharmacovigilance ou d'incidents susceptibles de jeter le discrédit sur leurs qualités pharmaceutiques ou thérapeutiques. La seconde est que les causes de variabilité de réponses individuelles à un médicament, qu'elles soient d'ordre physiologique, physiopathologique ou pharmacocinétique, paraissent bien plus nombreuses et plus importantes par leur nature ou leurs effets que celles liées aux différences de biodisponibilité qui existent entre formes pharmaceutiques dites bioéquivalentes. La substitution ne devrait donc pas poser de pro-

blème particulier dans la très grande majorité des cas. On ne peut toutefois écarter totalement l'idée que l'effet puisse être modifié chez certains malades pour diverses raisons qui ont été évoquées. C'est la raison pour laquelle il nous paraît utile de recommander une prudence raisonnable ou une attention particulière aux réactions du patient lors de la substitution générique, notamment pour certaines substances actives, en étant également conscients de l'effet potentiel de marque, de forme ou de couleur que ce changement peut induire chez ce patient. Une information suffisante au patient et la prescription sous dénomination commune, maintenant autorisée, devraient probablement faciliter l'acceptation des médicaments génériques et faire la part entre événements subjectifs et objectivables. Si, par ailleurs, le médecin a des raisons de croire qu'il y a effectivement un problème d'efficacité ou d'effet indésirable dû à un médicament particulier, ce n'est que par une collaboration étroite avec le Centre de Pharmacovigilance, la collecte de toutes les données pertinentes et la convergence d'observations identiques que la défectuosité d'un médicament pourrait être mise en évidence.

BIBLIOGRAPHIE

1. Delporte J.-P.— Les médicaments génériques. *Rev Med Liège*, 2002, **57**, 13-22.
2. Committee for proprietary medicinal product. Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence. Doc. CPMP/EWP/QWP/1401/98 Draft. London, December 1998.
3. Gleiter C.H. et al.— When are bioavailability studies required. *J. Clin. Pharmacol*, 1998, **38**, 904-911.
4. FDA : Waiver of in vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage

Forms based on a Biopharmaceutics Classification System, 2000.

5. Lindberg M., Kopp S, Dressman J.B.— Classification of orally administered drugs on the World Health Organization Model List of Essential Medicines according to the biopharmaceutics classification system. *Eur. J. of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2004, **58**, 265-278.
6. Nightingale S.L, Morrisson J.C.— Generic drugs and the prescribing physician. *JAMA*, 1987, **9**, 1200-1204.
7. MONITEUR BELGE, 20 septembre 2005 : AR du 10 août 2005 (F.2005-2348, F.2005-2349, F.2005-2351, F.2005-2352).
8. MONITEUR BELGE, 20 mai 2005 : loi du 27 avril 2005.
9. Folia Pharmacothérapeutica. *Passer d'une spécialité à une autre : quelques commentaires*, 2006, **33**, 2.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Prof. Jean-Pierre Delporte, Pharmacie Hospitalière et Economie du Médicament, CHU Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.
email : jpdelporte@ulg.ac.be