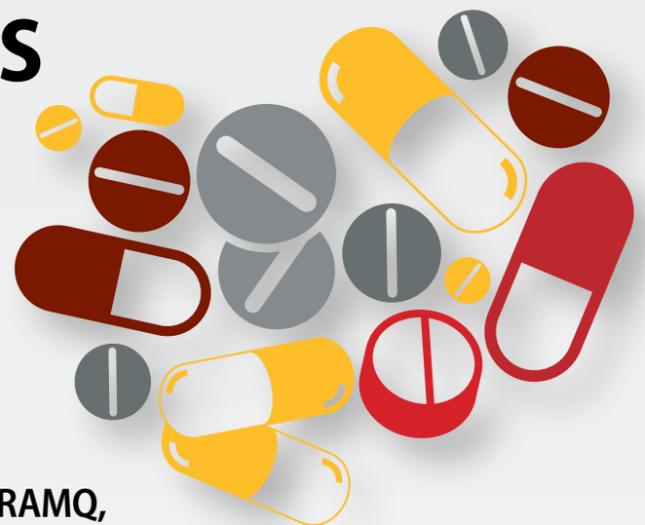


## Les génériques

### Retour sur les faits afin d'harmoniser nos discours



#### OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Démystifier les similitudes et les différences entre les médicaments novateurs et les génériques;
- Comprendre le concept de bioéquivalence.

**Avec la mise en place des nouvelles règles de la RAMQ, les questions sur les génériques sont revenues en force. Toutefois, les réponses dans le cabinet du médecin et à la pharmacie ne sont pas toujours homogènes, sans parler des informations véhiculées par la presse grand public. Avec cette différence de discours vient la perte de confiance du patient. L'effet placebo étant partie intégrante de tout médicament, le patient risque de voir une différence ou de ressentir des effets indésirables là où il n'y en a pas. Cet article a pour but de rétablir les faits afin que les professionnels de la santé parlent d'une seule et même voix.**

#### CE QUI EST IDENTIQUE ENTRE LES GÉNÉRIQUES ET LES MÉDICAMENTS DE MARQUE DÉPOSÉE

La croyance populaire parle d'une différence possible de plus ou moins 20 % sur la quantité de principes actifs dans les génériques par rapport aux médicaments. Certains concluent même à une variation de dose possible de 40-45 %. Cela est totalement faux. Pour être accepté par Santé Canada, un médicament doit suivre certaines normes, notamment celle que l'on appelle « l'uniformité des unités posologiques ». Si un médicament est commercialisé avec une teneur de 100 mg de principe actif, il doit contenir 100 mg de principe actif. Les normes d'uniformité de teneur ou de masse (qui sont incluses dans l'uniformité des unités posologiques) permettent de s'assurer que la teneur est exacte et homogène d'un comprimé à un autre. Bien entendu, ces normes prévoient une marge d'erreur. Ces normes ne sont pas canadiennes. Santé

Canada utilise les normes uniformisées de la Pharmacopée européenne et de l'USP (United States Pharmacopeial)<sup>1</sup>. Ces tolérances et la façon de les calculer varient en fonction de la forme pharmaceutique et de la proportion de principes actifs qui la compose, mais un écart de  $\pm 15\%$  sur la teneur annoncée est possible. Toutefois, l'intérêt de l'industrie pharmaceutique est d'être la plus précise possible pour éviter de devoir détruire des lots. La destruction de lots a des conséquences économiques importantes.

Ce qu'il faut noter, c'est que ces règles s'appliquent aussi bien pour l'industrie du médicament de marque que pour l'industrie du générique. Il existe donc une variabilité de dose dans un même lot et entre deux lots d'un même médicament. Celle-ci est du même ordre, que l'on parle d'industrie du générique ou du médicament de marque déposée.

De plus, un médicament se voulant le générique d'un médicament à 100 mg doit également contenir

100 mg: il n'a pas le droit de contenir 105 mg pour essayer de compenser un éventuel problème d'absorption.

Il est donc tout à fait raisonnable de considérer qu'un médicament de marque et ses génériques contiennent, à toutes fins utiles, la même quantité de principes actifs. Toutefois, cette quantité est loin d'être le critère essentiel. En effet, seule compte la proportion qui parvient dans le système général du patient. Pour prouver que le médicament de marque et le générique seront des équivalents au point de vue clinique, l'industrie se base sur des paramètres pharmacocinétiques qui définissent la biodisponibilité.

#### CE QUI EST « CONSIDÉRÉ » COMME IDENTIQUE: LA BIODISPONIBILITÉ

La biodisponibilité correspond à la mesure de la vitesse (représentée par la concentration maximale  $C_{max}$ ) et du taux (représenté par la surface sous la courbe) auxquels un médicament est absorbé et atteint

la circulation générale. Pour des principes actifs identiques qui agissent après absorption dans la circulation générale, des courbes de concentration sanguine identiques garantissent une équivalence clinique, peu importe que l'on parle de principe actif ou de prodrogue.

Les courbes de biodisponibilité sont comparées dans les études dites de bioéquivalence.

Pour les médicaments pris par voie orale, la bioéquivalence est déterminée en comparant la biodisponibilité relative du médicament de marque déposée à celle du médicament générique. Il est à noter qu'un fabricant de marque déposée (ou générique) qui change sa formulation doit effectuer les mêmes tests afin de démontrer que sa nouvelle formulation est bioéquivalente à l'ancienne.

#### ÉTUDE DE BIOÉQUIVALENCE

Cette évaluation est réalisée classiquement selon un protocole en essai croisé à deux périodes et deux séquences. Des personnes en bonne

santé, âgées de 18 à 55 ans (échantillon d'au moins 12 personnes, généralement entre 30 et 70 personnes), vont recevoir, dans des conditions identiques, à jeun, une fois le médicament de marque déposée (dit princeps) et une fois le générique.

Le fait qu'il s'agisse de patients en bonne santé est souvent critiqué. Toutefois, dans la mesure où ces études concernent uniquement les aspects pharmacocinétiques et comme tout est basé sur des ratios, cela n'est pas un problème. C'est plutôt une nécessité afin d'avoir la meilleure stabilité possible dans les paramètres intra-individuels (absorption, fonction hépatique, clairance rénale, etc.) entre les deux périodes. Si un patient a, par exemple, un effet de premier passage hépatique deux fois moins important qu'une personne en santé, il est raisonnable de penser que si les deux médicaments ont la même biodisponibilité chez la personne en santé, l'impact de sa condition sera le même sur les deux médicaments.

*Suite à la page 52*

#### CONSEIL DE RÉDACTION ET RÉVISION SCIENTIFIQUE

##### DIRECTEUR MÉDICAL

##### Dr François Croteau

Directeur médical du Groupe Santé, Québec, Rogers Média; médecin de famille à la retraite, anciennement à l'Hôpital Santa-Cabrini, Montréal; ancien président du comité de DPC du Collège des médecins du Québec.

##### Dre Johanne Blais

Membre du Conseil de FMC de la faculté de médecine de l'Université Laval; responsable du Comité de FMC du dépt. de médecine familiale de l'Université Laval; professeur titulaire de clinique, CHUQ, Hôpital Saint-François-d'Assise.

##### Dr Roger Ladouceur

Responsable du Plan d'autogestion de DPC, Collège des médecins du Québec; professeur agrégé de clinique du dépt. de médecine familiale de l'Université de Montréal; médecin de famille, Hôpital de Verdun du CSSS du Sud-Ouest-Verdun.

##### Dre Diane Poirier

Médecin, M.Sc.; chef du service des soins intensifs au CSSS Richelieu-Yamaska; professeur d'enseignement clinique au CHUS; membre du comité de formation continue de Médecins francophones du Canada.

Suite de la page 51

Pour en revenir aux tests de bioéquivalence de façon plus détaillée, si la concentration plasmatique maximale (Cmax) pour un patient est de 10,0 µg/L avec le princeps et de 10,5 µg/L pour le générique, le ratio sera : 1,05 pour ce patient. Une prise multiple de concentrations sanguines permettra d'établir une courbe et d'estimer la surface sous la courbe (SSC). Si, pour notre patient, on obtient avec le princeps 150 µg.h/L et 140 µg.h/L avec le générique, on obtient un ratio de 0,93. La multiplication du nombre de patients permettra d'obtenir une moyenne et un intervalle de confiance.

Il n'est pas possible de comparer le princeps au générique pour tous les patients. Il est donc nécessaire de prendre un échantillon de la population et d'utiliser des valeurs statistiques, à savoir la moyenne et l'intervalle de confiance 90 (IC 90). Deux médicaments sont dits bioéquivalents si les bornes [min, max] de l'intervalle de confiance à 90 % (IC 90) du ratio générique versus princeps calculées pour la SSC et pour Cmax sont incluses dans l'intervalle [- 20 %, + 25 %]. Cet intervalle s'applique donc à l'IC 90 du ratio des SSC (ou Cmax) et non pas directement sur les ratios eux-mêmes ou leur moyenne (figure 1), ce qui est très différent.

À titre de rappel, un intervalle de confiance est une mesure de la précision d'un paramètre statistique sur un échantillon. Le calcul de cet intervalle fait intervenir plusieurs éléments statistiques comme la moyenne, la variance et bien sûr la taille de l'échantillon. Par ailleurs, un intervalle de confiance de 90 % ne signifie pas que l'on retrouve 90 % des valeurs dans cette zone, il signifie que les estimations effectuées ont 90 % de chance de contenir le paramètre si on répète les estimations.

Tout cela pris en compte, les différences de biodisponibilité sont bien plus faibles que ce que laissent penser les médias grand public. Deux études ont été réalisées à partir respectivement de 127 et 2070 dossiers<sup>2,3</sup> de bioéquivalence de génériques approuvés par la Food and Drug Administration (FDA). Ces études ont montré que la différence entre les SSC moyennes des génériques et des princeps était de l'ordre de ± 2,8 et 3,56 %, et de ± 4,2 et 4,35 % pour la Cmax.

#### LES MÉDICAMENTS À « INDEX THÉRAPEUTIQUE ÉTROIT »

Il n'en est pas de même dans tous les pays, mais au Canada, ces médicaments sont traités d'une façon différente. Ils sont classés par Santé Canada comme des « médicaments à dose critique ». Ces médicaments, comme la cyclosporine, la digoxine, le flécaïnide, le lithium, la phénytoïne, le sirolimus, le tacrolimus, la théophylline et la warfarine doivent répondre à des critères plus stricts. L'intervalle de confiance de 90 % pour le rapport de la SSC est plus étroit [- 10 %, + 12 %]. Les limites de l'intervalle de confiance de 90 % pour la Cmax restent identiques à [- 20 %, + 25 %]. Il est également parfois nécessaire de mener des études à l'état d'équilibre (plutôt que sur une

dose unique, comme avec les autres médicaments). Le cas échéant, les limites de l'IC 90 de la concentration à l'état d'équilibre sont fixées à [- 20 %, + 25 %]. Il peut également être exigé que des études soient menées auprès de « véritables » patients plutôt que de volontaires en bonne santé. Les études pour les médicaments à dose critique doivent également être menées tant chez des sujets à jeun que chez des sujets non à jeun.

Au final, on peut constater que les différences de biodisponibilité rapportées dans les études de bioéquivalence acceptées sont de l'ordre de grandeur des variations de teneur en principe actif autorisées par la pharmacopée entre des lots de médicaments d'un même fabricant. Ces différences, relativement modestes, perdent toute signification clinique une fois que les variabilités pharmacocinétiques inter et intra-individuelles sont prises en compte. C'est pourquoi les génériques ayant répondu aux critères de bioéquivalence sont considérés équivalents par Santé Canada.

Cela est vrai pour un générique par rapport à un princeps. Toutefois, qu'en est-il pour l'interchangeabilité de deux génériques entre eux ? Aucune étude n'est faite en ce sens. Même si la différence avec le princeps est considérée comme modeste, la différence entre deux génériques pourrait, théoriquement, être jusqu'à deux fois plus importante. La pratique de passer d'un médicament générique à un autre est donc à éviter.

Contrairement à certaines idées reçues, les pharmaciens ne changent pas de générique au gré d'occasions d'achat. En effet, les prix sont fixes et ils sont contrôlés par le gouverne-

ment. Les molécules dont le rapport prix de vente/coût de production sera le plus élevé.

À titre d'exemple, et en prenant en compte les honoraires du pharmacien, un mois de Norvasc 5 mg #30 coûte actuellement 50,55 \$ comparé à 16,72 \$ pour 30 comprimés d'un de ses génériques. Sans « NPS » sur l'original, la RGAM calculera son remboursement sur la base du prix du générique, la différence (33,83 \$) sera notée « excédent non assuré » et le patient devra en assumer la totalité. De plus, cette somme ne sera pas comptabilisée ni dans sa franchise ni dans son maximum mensuel. Avec un « NPS » et le code approprié, le calcul de remboursement sera fait sur le prix réel du produit original.

#### LES EXCIPIENTS

Si les critères en regard du principe actif sont stricts, il n'en est pas de même pour les autres ingrédients. Les ingrédients dits « inactifs » sont donc libres tant qu'ils permettent que le médicament réponde au critère de bioéquivalence. Bien que libres, les compagnies pharmaceutiques (génériques comme novatrices) doivent faire ce choix dans une gamme limitée de produits qui répondent aux normes du Règlement sur les aliments et drogues. Donc, lorsqu'il s'agit des impuretés et de la qualité des excipients, les compagnies novatrices et génériques sont soumises aux mêmes normes.

Malheureusement, certains patients peuvent être allergiques ou intolérants à des excipients comme le lactose, le gluten, les sulfites ou encore à des colorants comme la tartrazine.

« À partir de quelle différence de pourcentage dans le dosage doit-on s'attendre à une différence cliniquement significative chez son patient ? »

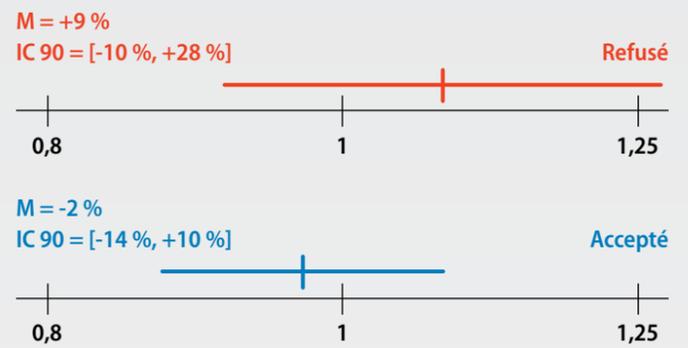
ment. Les « allocations professionnelles » (ristourne autorisée de la compagnie générique vers le pharmacien) sont elles aussi plafonnées et donc uniformes pour toutes les compagnies et tous les médicaments inscrits à la liste de la RAMQ. De plus, pour des raisons évidentes de gestion d'inventaire, un pharmacien a tout intérêt à ne tenir qu'un seul générique en stock par médicament. Les substitutions entre génériques sont principalement attribuables aux ruptures d'inventaire, variable sur laquelle le pharmacien n'a aucun contrôle.

#### LES DIFFÉRENCES LE PRIX

La fixation des prix des génériques est, curieusement, indépendante des coûts de fabrication. Le prix du générique va correspondre à un pourcentage du prix de l'original. Ce pourcentage va varier de 55 % (pour un premier générique) à 18 %. Cela engendre évidemment une grande disparité dans le nombre de génériques disponibles par produit. En effet les compagnies privilégieront

FIGURE 1

Exemple de l'analyse d'un des critères d'une étude de biodisponibilité entre un princeps et deux génériques



Le générique en bleu présente un IC 90 de [- 14 %, + 10 %] inclus dans les bornes de l'intervalle autorisé [- 20 %, + 25 %]. Sur la base de ce critère (par exemple le Cmax), ces deux médicaments sont donc bioéquivalents. Concernant le générique en rouge, il présente un IC 90 de [- 10 %, + 28 %] qui n'est pas inclus dans les bornes de l'intervalle autorisé [- 20 %, + 25 %] même si la moyenne est à + 9 %. Ce générique n'est pas bioéquivalent au princeps.

cialités pharmaceutiques (CPS) ou via le fabricant.

#### LES MÉDICAMENTS À LIBÉRATION MODIFIÉE

Dans la majorité des cas, le fait d'avoir une libération retardée ne modifie pas la validité des études de bioéquivalence même si le Tmax (temps nécessaire pour atteindre le Cmax) n'est pas nécessaire pour obtenir la bioéquivalence (bien qu'il soit généralement fourni).

En effet, si la concentration maximale est la même et que la surface sous la courbe est identique, les profils le seront généralement aussi. Il y a cependant des exceptions. Le cas du Concerta le démontre. Ce médicament à libération modifiée présente un profil original avec deux pics dû à sa forme pharmaceutique particulière (OROS trilayer). Le générique n'utilise pas la même technologie, mais plutôt une forme retard classique (un seul pic). L'impact sur le plan clinique devient significatif. Il est toutefois à noter que ce cas est une exception qui a été reconnue par la RAMQ. La mention du « NPS » n'est pas nécessaire pour que ce médicament soit couvert.

#### QU'EST-CE QU'UNE DIFFÉRENCE CLINIQUEMENT SIGNIFICATIVE ?

Légalement, le pharmacien est le seul responsable de déterminer l'équivalence thérapeutique lors d'une substitution. Il doit donc se poser des questions. Il en va de même pour le médecin qui souhaite empêcher cette substitution.

À partir de quelle différence de pourcentage dans le dosage doit-on s'attendre à une différence cliniquement significative chez son patient ?

Il n'y a bien évidemment pas de réponse à cette question. Toutefois, on peut trouver des éléments de réponse en posant la question à l'envers. Lorsqu'un patient n'atteint pas les cibles voulues, comment va-t-on modifier la dose afin de voir une différence significative ?

Prenons un exemple : la tension artérielle de mon patient n'est pas maîtrisée. Il prend, entre autres, de l'amlodipine 5 mg die et je souhaite l'augmenter. Comment puis-je augmenter la dose ? Généralement, les formats disponibles ne permettent pas de régler les dosages avec précision. Je vais donc augmenter avec de

l'amlodipine 7,5 mg (50 % d'augmentation) ou généralement plutôt amlodipine 10 mg (100 % d'augmentation). Nous sommes loin du ± 5 % du générique par rapport au médicament de marque déposée. Cet exemple peut s'appliquer à la grande majorité des médicaments. En fait, mis à part la lévothyroxine, la warfarine, la clozapine et la lamotrigine, peu de médicaments peuvent être ajustés de façon précise (à moins de 25 %). On ne s'attend donc pas à avoir de différence cliniquement significative en modifiant une dose de 5 % ou même 10 %.

#### CONCLUSION

La substitution et la règle du NPS suscitent beaucoup de questions chez les médecins de famille, les spécialistes et les pharmaciens communautaires. Pourtant, la substitution générique et même la substitution dans une même classe de médicaments sont monnaie courante en milieu hospitalier sans que cela soit remis en cause. En quoi cela serait-il différent en milieu communautaire ? L'idée du « moins cher égale moins bon » est ancrée et, comme toutes les croyances, difficile à faire changer.

Les génériques sont souvent comparés aux marques maison des épicereries. Si cette comparaison est très discutée dans la mesure où aucune réglementation n'encadre ces produits, on peut tout de même faire un parallèle. Ces produits sont moins chers, leur aspect et leur goût sont parfois différents, mais si les valeurs nutritives sont les mêmes, l'effet sur le tour de taille sera identique. ■

1. <905> Uniformity of Dosage Units. [en ligne] Rockville : USP Convention; 2011 [cité le 11 avril 2015] Disponible : [http://www.usp.org/sites/default/files/usp\\_pdf/EN/USPNF/2011-02-25905UNIFORMITYOFDOSAGEUNITS.pdf](http://www.usp.org/sites/default/files/usp_pdf/EN/USPNF/2011-02-25905UNIFORMITYOFDOSAGEUNITS.pdf)
2. Henney JE. From the Food and Drug Administration. Review of generic bioequivalence studies. JAMA 1999; 282: 1995.
3. David BM, Nwakama PE, Buehler GJ, Conner DP, Haidar SH, Patel DT et coll. Comparing generic and innovator drugs : a review of 12 years of bioequivalence data from the United States Food and Drug Administration. Ann Pharmacother. 2009; 43(10) : 1583-97.