

# Les médicaments génériques et les médicaments princeps sont-ils équivalents du point de vue clinique ? Y a-t-il des précautions d'emploi ?

Arnaud Biraben<sup>1</sup>, Franck Semah<sup>2</sup>, Bertrand de Toffol<sup>3</sup>

<sup>1</sup> CHU de Rennes, service de Neurologie, Hôpital Pontchaillou, Rennes  
<Arnaud.biraben@univ-rennes1.fr>

<sup>2</sup> Service hospitalier Frédéric Joliot, CEA, Orsay et Service de neurologie, Hôpital Sainte Anne, Paris

<sup>3</sup> Service de Neurologie, Hôpital Bretonneau CHRU, Tours

**Résumé.** Afin de réaliser de substantielles économies, les autorités de santé françaises ont depuis quelques mois incité à l'utilisation des médicaments génériques et à la substitution de ceux-ci aux médicaments princeps. Cette incitation est essentiellement financière et s'est principalement adressée aux pharmaciens. En ce sens, la prescription des génériques des médicaments antiépileptiques a beaucoup échappé aux médecins qui se posent la question de l'équivalence thérapeutique entre médicament princeps et médicament générique. Nous nous proposons d'exposer ici les principes de mise à disposition d'un médicament générique, et de voir s'il y a des raisons rationnelles de se méfier de la substitution. La maladie épileptique est une pathologie chronique particulière où la survenue d'une seule crise peut avoir des conséquences médicales, sociales, professionnelles considérables ; une prise de risque même minime, même scientifiquement irrationnelle est-elle légitime ? Enfin, si cette utilisation peut entraîner des rechutes, ou l'apparition d'effets secondaires nouveaux et une augmentation de la consommation médicale, on se demande si économiquement le calcul reste valable.

**Mots clés :** épilepsie, médicament générique, médicament anti-épileptique de marque, substitution

**Abstract.** Generic drugs and brand specialities in epilepsy treatment, are they clinically equivalent? Are there any precautions to take for substitution?

In order to control healthcare costs, the French health authorities have had for the last few months encouraged the use of generic drugs and the substitution of the brand speciality. This incentive is essentially financial and mainly relying on the pharmacists. In that way the physician's prescription can be substituted without his advice. As physicians, we address the question of the therapeutic equivalence between generic and brand speciality. The aim of this paper is to explain the legal principles of the generic distribution, and to see if there is a rational reason to mistrust the substitution. Epilepsy is a special chronic pathology; a single seizure may have critical consequences medically, socially and professionally. We also ask the question whether a minimal risk-taking, irrational or not, is justified in this particular pathology. Finally, if this substitution may lead to relapse of seizures, or apparition of some new side-effect, with an increase of the medical consummation, we ask the question of an economical miscalculation.

**Key words:** epilepsy, generic drugs, anti-epileptic drug, brand, substitution

Tirés à part :  
A. Biraben

Pour la loi tout médicament dont le brevet appartient au domaine public peut être copié sous forme de générique. En règle générale, un laboratoire garde un brevet de commercialisation exclusive d'un médicament pendant 20 ans (sauf exceptions). Ce médicament générique (MGé) doit avoir la même composition qualitative et quantitative que le médicament princeps (MPr).

Sa bioéquivalence avec la spécialité de référence doit être démontrée par des études de biodisponibilité « appropriées » (directive européenne 2004/27) et les paramètres pharmacologiques doivent être compris entre 80 et 125 % (loi du 23 décembre 1998 relative au financement de la sécurité sociale, en accord avec la ligne directrice d'un consensus scientifique de l'EMA). L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) accorde l'AMM à un MGé sur des critères stricts d'efficacité et de sécurité. L'Afssaps précise qu'elle effectue des inspections des sites de fabrication, des contrôles en laboratoire des MGé disponibles pour vérifier leur conformité. Les obligations de pharmacovigilance s'appliquent aux MGé comme aux MPr.

Dans la plupart des pays développés et émergents, suivant des décisions locales, l'incitation à utiliser des MGé peut se faire sur les médecins en exigeant un taux de prescription de MGé donné sous peine de sanctions ; sur les pharmaciens, par incitation financière ou sanctions et sur les patients dont le remboursement peut être basé sur le tarif des MGé. Cette incitation a un but unique d'économies de la santé et ne repose pas sur un meilleur SMR (service médical rendu). En France, c'est l'incitation financière des pharmaciens qui a réellement lancé leur utilisation : le décret du 12 juin 1999 leur octroie un droit de substitution. Le pharmacien était au début incité à substituer par une meilleure rémunération, progressivement il risque des sanctions s'il n'atteint pas un taux de substitution suffisant.

Il est prévu que les médecins puissent s'opposer à cette substitution en le précisant manuellement sur la prescription.

En neurologie, c'est en épileptologie que l'apparition de MGé est surtout nette, plusieurs molécules de médicaments anti-épileptiques (MAE) étant déjà anciennes, un nombre croissant d'antiépileptiques est ainsi « générique » : carbamazépine, valproate, gabapentine, lamotrigine.

Les patients épileptiques sont nombreux (0,8 à 1 % de la population soit environ 500 000 personnes en France). L'épilepsie n'est pas une maladie, mais plutôt un symptôme commun à une multitude de syndromes. Cette complexité se retrouve dans la classification des syndromes épileptiques, ainsi que dans la variété de leurs pronostics. Certains patients seront facilement équilibrés par un traitement simple en monothérapie, d'autres difficilement après plusieurs essais et parfois en polythérapie (environ deux tiers des patients seront ainsi sans crise sous traitement), d'autres encore résisteront à toutes les tentatives thérapeutiques médicamenteuses. En dehors de quelques syndromes épileptiques bénins dont le pronostic est connu et la guérison constante, la plupart de ces patients prendront un traitement sur de très longues périodes, voire à vie. Un des paradoxes de cette pathologie est alors que les crises ne survien-

nent que quelques secondes par jour, par semaine, par mois ou par an, le patient ne pouvant pas prévoir leur survenue se sent toujours menacé et en cela est en permanence « un malade épileptique ». Cela s'accompagne d'une importante anxiété anticipatrice, souvent de dépression, parfois encore de conduites irrationnelles pour conjurer la survenue de crises. Chez ces patients, la prescription médicamenteuse prend très souvent une dimension symbolique qui dépasse la seule pharmacologie, elle est accompagnée de recommandations hygiéno-diététiques d'autant que l'irruption d'une seule crise chez un patient bien équilibré peut avoir des conséquences dramatiques : accident, perte d'emploi, suspension du permis de conduire... De nombreux facteurs (toxiques, sommeil, iatrogènes, mais aussi psychologiques...) peuvent fragiliser l'équilibre du patient et entraîner une crise.

### **Les médicaments génériques sont-ils totalement équivalents aux médicaments princeps ?**

Le MGé contient la même quantité du même principe actif que le MPr. Les adjuvants peuvent être différents, mais les études pharmacologiques de biodisponibilité doivent démontrer que les paramètres mesurés sont proches de ceux du MPr. Ces tests sont, le plus souvent, réalisés en prise unique, chez des sujets sains, en mesurant la concentration maximale en produit actif atteinte (C<sub>max</sub>), le délai au bout duquel ce C<sub>max</sub> est atteint (V<sub>max</sub>) et l'aire sous la courbe qui constitue la quantité de produit disponible au cours du temps. Ces paramètres ne doivent pas varier de plus de - 20 à + 25 %. Ainsi on pourrait, théoriquement, avoir une variation de plus de 40 % de ces concentrations à certains moments de la journée si on substitue un MGé par un autre MGé. La validité de ces critères de mesure est discutée par certains pharmacologues (Olling *et al.*, 1999). Ces spécialistes discutent aussi de la validité de la transposition de ces résultats chez des malades épileptiques, ou chez des patients ayant une possible altération métabolique non étudiée par ces tests (personnes âgées, insuffisants rénaux, femmes enceintes, interactions médicamenteuses en cas de polythérapies). Les MAE ayant souvent un spectre d'action étroit, les risques d'inefficacité ou de toxicité paraissent importants à beaucoup d'auteurs.

L'introduction d'adjuvants différents, outre les variations de cinétique, peut aussi être source d'effets secondaires différents de ceux connus avec le MPr, notamment l'utilisation d'adjuvants à effets notoires (excipients dont la présence dans un médicament entraîne des précautions d'emploi chez certains types de patients), sources de réactions allergiques ou d'intolérance. Seule la mention « contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à l'un des constituants » le signale.

Les quelques études pharmacologiques publiées comparant MPr et MGé donnent des résultats contradictoires, elles concernent les produits les plus anciens. (Oles *et al.*, 1992 ; Rosenbaum *et al.*, 1994 ; Silpakit *et al.*, 1997 ; Vadney et Kraushaar, 1997 ; Revankar *et al.*, 1999 ; Olling *et al.*, 1999 ; Burkhardt *et al.*, 2004 ;

Dhanaraj et Jayavelu, 2004). Wolf *et al.* (1992) montrent, en outre, que si l'équilibre peut être atteint avec différentes formulations de la carbamazépine, il y a des différences de pharmacocinétique lors du passage d'une forme à l'autre, ils concluent à la nécessité de ne pas en changer pour ne pas compromettre cet équilibre. Wilder *et al.*, 2001 montrent aussi qu'entre deux formes de phénytoïne, la présence d'un repas gras va faire varier l'absorption de l'une de 13 % aboutissant à une variation du taux sérique de 37 % (19-58 %). Des cas de moins bonne efficacité ou de variations de biodisponibilité, en cas de substitution, ont également été rapportés dans d'autres spécialités par exemple en psychiatrie, comme avec la fluoxétine (Yu *et al.*, 2004) ou la clozapine (Mofsen et Balter, 2001 ; Lam *et al.*, 2001). Ne devrait-on pas, comme le suggèrent certains de ces auteurs, faire à chaque changement de produit des dosages pour vérifier le taux sanguin étant donné ces possibles variations (mais à quel prix) ?

### Effets thérapeutiques

Ces modifications pharmacologiques entre MPr et MGé seraient la cause des cas signalés dans la littérature d'échappement, d'aggravation ou d'apparition d'effets secondaires nouveaux après substitution (Koch *et al.*, 1978 ; MacDonald, 1987 ; Sachdeo et Belendiuk, 1987 ; Welty *et al.*, 1992 ; Gilman *et al.*, 1993 ; Sherwood-Brown *et al.*, 1998).

### Comment les neurologues et les patients ressentent-ils la substitution ?

Plusieurs enquêtes ont été menées dans divers pays pour connaître les effets « sur le terrain » de la substitution des MAE. La première a été menée par Wilner aux USA en 2004, une seconde a été menée par les germanophones (Krämer *et al.*, 2005), une troisième en France (Biraben *et al.*, 2007) montrant toutes à peu de choses près les mêmes résultats. Environ un tiers des médecins sollicités signalent qu'ils ont rencontré des problèmes : soit des cas de récurrence de crise chez des patients équilibrés, soit des cas d'aggravation d'une épilepsie non équilibrée, soit l'apparition d'un effet secondaire nouveau. De tels événements pouvaient survenir soit lors de la substitution d'un MPr par un MGé, soit lors d'un changement de MGé. La substitution a souvent été source de consultations supplémentaires, de consultations téléphoniques, de bilans biologiques et de dosages médicamenteux ou encore d'hospitalisations imprévues augmentant d'autant les dépenses. Il n'existe à l'évidence aucune preuve de l'imputabilité de ces événements à la substitution, mais le bénéfice économique résultant est pour beaucoup discutable (Crawford *et al.*, 1996, Jobst et Holmes, 2004).

Il existe à n'en pas douter une certaine résistance à la prescription de génériques, liée en partie à la crainte de la nouveauté partagée par les médecins et les malades (Crawford *et al.*, 1996 ; Haskins *et al.*, 2005), liée aussi à l'absence de preuves d'efficacité clinique équivalente de type « evidence based medicine » auxquelles nous sommes habitués en médecine. Par ailleurs, la dimension psychologique de la prescription d'un

MAE entre plus en jeu que celle, de durée brève, d'un antibiotique ou celle, au long cours, d'un antihypertenseur par exemple, ce qu'il est bien difficile de quantifier.

### Quels sont les autres risques (indirects) de la substitution ?

Plusieurs auteurs se sont aussi penchés sur les risques non directement pharmacologiques de la substitution. Le changement de forme, de couleur, la modification de nom risque d'entraîner des erreurs de prise du traitement (Goodwin, 2005). Nous avons ainsi observé le cas de patients qui au moment de la substitution ont pris à la fois le MGé et le MPr croyant qu'il ne s'agissait pas du même médicament...

Un MGé restera-t-il disponible au cours du temps ? Il semble que les risques d'arrêts de production, de changements de disponibilité soient plus grands qu'avec les MPr. La disponibilité de MGé sera-t-elle la même dans toutes les pharmacies ? (on sait que non, comment stocker jusqu'à 10 MGé du même MPr dans chaque pharmacie ? on sait que le pharmacien peut être amené à changer de fournisseur de MGé au gré des marchés). La disponibilité sera-t-elle la même d'un pays à un autre, dans toutes les régions en cas de déplacement ou d'expatriation ?

Les laboratoires produisant des MGé ne font pas, pour des raisons de coût, d'information des médecins et les laboratoires des MPr vont progressivement s'en désinvestir ce qui peut amener à un manque d'informations des prescripteurs, à une absence de mise à jour des risques de prescription ou d'interactions (par exemple valproate associé à lamotrigine...), source de risque. L'information sur ces MGé a été, jusque-là, plus souvent faite vers les pharmaciens que vers les médecins prescripteurs.

On peut également soulever le problème de la responsabilité. Le médecin est prescripteur d'un médicament, dont le pharmacien devient « in fine » le prescripteur en le substituant. Qui est tenu d'avertir le patient des différences possibles (faudrait-il que le pharmacien fasse signer au patient un formulaire de consentement éclairé...) ? En cas de survenue d'un effet secondaire grave, qui sera responsable ? La notification est compliquée surtout en cas de multiples médicaments génériques d'une même molécule que seul le pharmacien peut retrouver, puisque le médecin prescripteur ne sait pas *a priori* quel médicament a été donné...

### Opinions d'experts et recommandations de sociétés savantes

L'opinion d'experts n'a que peu de poids devant les preuves apportées par des études contrôlées en double aveugle de méthodologie stricte. Dans le cas de la substitution par des médicaments génériques, il n'y a pas d'études de ce type et en dehors des études pharmacologiques déjà citées, il n'y a pas de preuve de l'équivalence d'efficacité clinique, pas de preuve non plus de non-équivalence. Il ne paraît donc pas illicite de citer ces opi-

nions d'experts ainsi que les avis et recommandations des sociétés savantes. Tous ceux qui ont publié un avis sur le sujet sont pratiquement unanimes pour recommander de ne pas substituer un patient épileptique équilibré, et de ne pas substituer un médicament générique à un autre médicament générique et, si une substitution est indispensable, certains préconisent des dosages sanguins à chaque changement. Certains insistent aussi sur la nécessité d'une information complète faite aux patients sur l'état des connaissances. (*American Academy of Neurology Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology*, 1990 ; *New-Zealand Medical Association* dès 1994 ; NHS en Grande Bretagne en 2004, Ligue contre l'épilepsie de Suède pour le Tégrétol® et le Neurontin® en 2004 sur leurs sites internet respectifs ; Ligue germanophone contre l'épilepsie (Krämer *et al.*, 2005) ; Ligue Italienne 2006, Perruca *et al.*).

La Ligue française envisage, elle aussi, de diffuser très prochainement des recommandations qui probablement ressembleront à celles déjà données par ces autres ligues.

## Conclusion

Les neurologues et les patients partagent une certaine inquiétude face à l'arrivée des médicaments génériques pour des raisons multiples, et différentes. Les premiers voient une partie de la prescription leur échapper, (et en cas d'aggravation ont pris le réflexe de demander : « Vous a-t-on substitué ? » Ils se demandent si une équivalence légale est égale à une équivalence clinique. Pour les patients, la survenue d'une seule crise peut avoir des conséquences parfois graves et l'épilepsie est en cela une pathologie à part ; on doit tenir compte, dans la prescription des MAE, de possibles conséquences psychologiques autant que pharmacologiques.

Environ un neurologue sur cinq a répondu à l'enquête faite conjointement par la LFCE et l'ANLLE, ce qui lui confère une certaine représentativité à défaut d'une véritable pertinence statistique de l'évaluation rigoureuse des conséquences de la substitution dans l'épilepsie, ne serait-ce que pour en démontrer la pertinence économique. Pour conclure, on notera que de très nombreuses sociétés savantes étrangères ont jugé inappropriée la substitution d'un médicament antiépileptique chez un patient bien équilibré. Le principe de précaution tellement « politiquement correct » ne devrait-il pas s'appliquer dans certaines pathologies, en particulier chez les patients épileptiques correctement équilibrés ? □

## Références

Assessment : generic substitution for antiepileptic medication. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 1990 ; 40 : 1641-3.

Biraben A, de Toffol B, Semah F, Rouault T. Utilisation des médicaments génériques des antiépileptiques en France : résultats d'une enquête auprès des neurologues et revue de la littérature. *Rev Neurol (Paris)* 2007 ; (sous presse).

Burkhardt RT, Leppik IE, Blesi K, Scott S, Gapany SR, Cloyd J-C. Lower phenytoin serum levels in persons switched from brand to generic phenytoin. *Neurology* 2004 ; 63 : 1494-6.

Crawford P, Hall WW, Chappell B, Collings J, Stewart A. Generic prescribing for epilepsy : is it safe? *Seizure* 1996 ; 5 : 1-5.

Dhanaraj M, Jayavelu A. Non-equivalence of bioavailability between generic and branded form of sodium valproate. *Neurol India* 2004 ; 52 : 398.

Gilman JT, Alvarez LA, Duchowny M. Carbamazepine toxicity resulting from generic substitution. *Neurology* 1993 ; 43 : 2696-7.

Goodwin M. The importance of brand continuity in epilepsy drugs. *Nurs Times* 2005 ; 101 : 26.

Haskins LS, Tomaszewski KJ, Crawford P. Patient and physician reactions to generic antiepileptic substitution in the treatment of epilepsy. *Epilepsy Behav* 2005 ; 7 : 98-105.

Jobst BC, Holmes GL. Prescribing antiepileptic drugs. Should patients be switched on the basis of cost? *CNS Drugs* 2004 ; 18 : 617-28.

Koch G, Allen J-P. Untoward effects of generic carbamazepine therapy. *Arch Neurol* 1978 ; 44 : 578-9.

Krämer G, Dennig D, Schmidt D, *et al.* Generics in antiepileptic drug therapy : What has to be considered? *Akt Neurol* 2005 ; 32 : 275-8.

Lam YW, Ereshefsky L, Toney GB, Gonzales C. Branded versus generic clozapine : bioavailability comparison and interchangeability issues. *J Clin Psychiatry* 2001 ; 62 : 18-22.

Macdonald JT. Breakthrough seizure following substitution of Depakene capsules (Abbott) with a generic product. *Neurology* 1987 ; 37 : 1885.

Mofsen R, Balter J. Case report of the reemergence of psychotic symptoms after conversion from brand-name clozapine to a generic formulation. *Clin Ther* 2001 ; 23 : 1720-31.

National Institute for Clinical Excellence Guideline. The epilepsies : diagnosis and management of the epilepsies in adults in primary and secondary care. *Clinical Guideline* 2004 ; 20.

Oles KS, Penry JK, Smith LD, Anderson RL, Dean JC, Riela AR. Therapeutic bioequivalency study brand name versus generic carbamazepine. *Neurology* 1992 ; 42 : 1147-53.

Olling M, Mesinga TT, Barends DM, Groen C, Lake OA, Meulenbelt J. Bioavailability of carbamazepine from four different products and the occurrence of side effects. *Drug Dispos* 1999 ; 20 : 19-28.

Perruca E, Albani F, Capovilla G, Bernardina BD, Michelucci R, Zaccara. Recommendations of the Italian league against epilepsy working group on generic products of antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2006 ; 47 : 16-20.

Revankar SN, Desai ND, Bhatt AD, *et al.* Comparison of absorption rate and bioavailability of two brands of carbamazepine. *J Assoc Physicians India* 1999 ; 47 : 699-702.

Rosenbaum DH, Rowan AJ, Tuchman L, French JA. Comparative bioavailability of a generic phenytoin and Dilantin. *Epilepsia* 1994 ; 35 : 656-60.

Sachdeo RC, Belendiuk G. Generic versus branded carbamazepine. *Lancet* 1987 ; 20 : 1432 ; (1).

Sherwood-Brown E, Shellhorn E, Suppes T. Gastrointestinal side effects after switch to generic valproic acid. *Pharmacopsychiatry* 1998 ; 31 : 114.

Silpakit O, Amornpichetkoon M, Kaojarern S. Comparative study of bioavailability and clinical efficacy of carbamazepine in epileptic patients. *Ann Pharmacother* 1997 ; 31 : 548-52.

Vadney VJ, Kraushaar KW. Effects of switching from Depakene to generic valproic acid on individuals with mental retardation. *Ment Retard* 1997 ; 35 : 468-72.

Welty TE, Pickering PR, Hale BC, Arazi R. Loss of seizure control associated with generic substitution of carbamazepine. *Ann Pharmacoter* 1992 ; 26 : 775-7.