

XXIII^{es} Rencontres Nationales de Pharmacologie Clinique

Table Ronde N° 7 : Génériques, biosimilaires et modalités de substituabilité : Propositions de méthodes pour évaluer l'équivalence, la traçabilité et le relevé de Pharmacovigilance

V. Lamarque, L. Merle et les membres de la table ronde n° 7

Etat des lieux

Depuis leur autorisation en 1995 et surtout 1999 avec la mise en place du droit de substitution, les génériques n'ont cessé de progresser sur le marché pharmaceutique français, mettant au centre du dispositif, le pharmacien d'officine. Aujourd'hui en 2007, 10 ans après, ces médicaments posent-ils des problèmes de pharmacovigilance ?

Plus récemment, en 2006 sont apparus en Europe les biosimilaires, molécules similaires mais non bioéquivalentes aux produits biologiques, dont la problématique est encore plus complexe de par la nature de ces produits difficiles à produire et sensibles aux procédés de fabrication, un changement même minime, des protéines synthétisées pouvant être à l'origine d'une immunogénicité. Les premiers biosimilaires viennent d'être mis sur le marché. Leur substitution n'est pas permise en France ni dans plusieurs pays européens, mais la situation n'est pas claire dans d'autres états-membres. A ce stade, seules des mises en garde peuvent être proposées. La FDA n'a toujours pas réglementé en la matière alors que la presse américaine se fait déjà l'écho d'une rumeur inquiétante, à savoir la possibilité de substitution sans accord préalable du prescripteur.

Situation réglementaire

On entend par médicament générique d'une spécialité de référence, le médicament qui a la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, qui a la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence a été démontrée par des études appropriées de biodisponibilité, mesurant la vitesse et l'intensité de l'absorption (C_{max}, T_{max}, AUC). Il s'agit en général d'études à dose unique, menées dans des conditions standardisées chez un minimum de 12 sujets volontaires sains, âgés entre 18 et 55 ans. L'intervalle de confiance du rapport générique/princeps de la C_{max} et de l'AUC doit être compris dans la majorité des cas entre 0,8 et 1,25.

Les médicaments biologiques similaires à des médicaments de référence ne remplissent habituellement pas toutes les conditions qui pourraient permettre de les considérer comme des médicaments génériques, en raison notamment des caractéristiques des procédés de fabrication, des matières premières utilisées, des caractéristiques moléculaires et des modes d'actions thérapeutiques. Dans ce cadre, les résultats d'essais appropriés doivent être fournis afin de satisfaire aux conditions relatives à la sécurité (essais précliniques) ou à l'efficacité (essais cliniques), ou aux deux. A cet effet, un cadre réglementaire et un référentiel d'évaluation scientifique de la similarité entre la molécule biologique initiale et le biosimilaire ont été mis en place par l'EMA en 2005 avec une partie qualité et une partie comportant des données appropriées précliniques et cliniques. Une autre différence par rapport aux génériques est liée à l'obligation de suivre la procédure centralisée d'enregistrement et de développer un plan de gestion de risque même si la molécule biologique de référence n'en dispose pas.

Points de vigilance

Les génériques sont une source d'économie évidente et aucun acteur de santé ne saurait en remettre en cause le principe. Néanmoins, le système en place n'offre pas toutes les sécurités nécessaires.

Les génériques sont évalués dans les mêmes conditions et selon les mêmes critères que les médicaments princeps. Les principales différences constatées sont le plus souvent expliquées par des caractères organoleptiques variés. Mais la nécessité de rechercher des matières premières moins onéreuses conduit les génériqueurs à chercher des sources d'approvisionnement en dehors de l'Union européenne, impliquant des pays n'offrant pas toujours les garanties de qualité requises (ex : Asie). Il n'est pas certain que les contrôles de qualité mis en place par les autorités de santé puissent toujours détecter des impuretés et/ou produits de dégradation ne correspondant pas aux éléments du dossier pharmaceutique évalué.

Du point de vue de la bioéquivalence, le point le plus important concerne les différences de biodisponibilité entre les génériques eux-mêmes, pouvant aller de -36 à +56%, car les études sont

toujours réalisées versus princeps et non pas entre génériques. Il n'est pas rare qu'un malade se voit dispenser successivement différentes spécialités de génériques lors des renouvellements de son ordonnance. Si en pratique, ces différences de biodisponibilité ne semblent pas gênantes dans la plupart des cas, elles peuvent néanmoins expliquer la survenue d'inefficacité ou d'effets indésirables inhabituels chez certaines populations de malades particulièrement lorsqu'il s'agit de médicaments à marge thérapeutique étroite. Parmi ces médicaments, on peut citer les anti-épileptiques, qui font l'objet actuellement d'une réflexion au sein de l'Afssaps. La sensibilisation des pharmaciens d'officine à ces médicaments particuliers ne semble pas suffisante, d'autant que les médecins prescripteurs ont rarement recours à la mention «non substituable». Une enquête récente ayant pour objectif de recueillir l'opinion de neurologues libéraux et hospitaliers (312 répondants) sur l'utilisation de génériques, en matière de tolérance, d'efficacité et d'impact clinique éventuel, a confirmé ce point. Il est vrai que de nombreux facteurs, notamment psychogènes de déséquilibre de la maladie, existent et la substitution peut ne pas être le seul élément à prendre en considération. Mais cette enquête a retrouvé que le tiers des patients avait présenté après la substitution des effets indésirables nouveaux ou une récurrence de la maladie épileptique avec son cortège de conséquences sociales ou médicales souvent importantes. 70% d'appels supplémentaires des patients ont été enregistrés. Enfin les neurologues ont éprouvé de grandes difficultés à rapporter les effets indésirables observés à une structure de pharmacovigilance, car ils n'avaient pas connaissance des génériques effectivement dispensés par les pharmaciens. En fait dans la majorité des cas, ni les génériqueurs, ni leurs spécialités ne sont identifiés dans le dictionnaire VIDAL comme cela existe pour les molécules de référence. Cette absence de traçabilité est regrettable.

Que peut-on dire du système de pharmacovigilance des laboratoires de génériques ? On peut retenir une contribution majoritaire des patients à rapporter des effets indésirables et en général un nombre faible de notifications annuelles. Le respect de l'ensemble des obligations réglementaires notamment en matière de fréquence et de contenu des rapports périodiques de pharmacovigilance ou d'actualisation de l'information produit, lorsque les portefeuilles produits sont denses, est souvent difficile. De plus, la connaissance du profil de tolérance chez le génériqueur est souvent limitée en comparaison des données disponibles dans le laboratoire qui a développé et accompagné le médicament sur le marché pendant plusieurs années.

Quant à l'Assurance Maladie elle ne cesse de prendre des mesures incitatives en faveur du développement des génériques, mesures largement relayées dans un objectif économique par les délégués de l'Assurance Maladie (DAM) au contact des professionnels de santé. Toutefois lorsqu'on regarde les textes conventionnels ou d'accord interprofessionnel régissant les rôles et obligations des pharmaciens d'officine, on retrouve peu de recommandations ou de dispositions décrivant ou rappelant le rôle des pharmaciens en matière de pharmacovigilance et/ou d'information sur le bon usage, alors que leur obligation de conseil se trouve de fait renforcé.

Qu'en est-il des biosimilaires ?

Depuis 2006, 5 molécules biosimilaires ont été enregistrées au niveau européen dont 3 produits concernant une même molécule avec la même dénomination internationale (international nonproprietary name = INN) alors que les indications sont différentes. L'utilisation de la même dénomination internationale rend plus difficile la traçabilité des cas de pharmacovigilance et l'identification du produit responsable, ce qui sur un plan sécuritaire n'est pas acceptable, compte tenu de la nature de ces produits.

Propositions d'actions

Génériques

Après la phase de sensibilisation et d'acceptation des génériques par les patients et professionnels de santé français, la phase de sécurisation du système est désormais nécessaire.

▪ Renforcement du système de pharmacovigilance et notamment la traçabilité :

1. Identification de tous les laboratoires de génériques dans les pages vertes du VIDAL ou dans une base de données indépendante financée par l'Assurance Maladie.
2. Formation des DAM dans les Centres régionaux de pharmacovigilance afin de les sensibiliser au signalement des effets indésirables au système national de pharmacovigilance.
3. Renforcement du rôle des pharmaciens dans la notification des effets indésirables en exerçant une vigilance particulière chez les sujets âgés, présentant un trouble cognitif ou psychique.

▪ Traiter différemment les médicaments à marge thérapeutique étroite :

1. Réduction de la fourchette de bioéquivalence pour certaines classes thérapeutiques ou molécules.

2. Publication sur le site de l'Afssaps de la liste des médicaments à marge thérapeutique étroite en précisant les indications à risque.
3. Rappel auprès des médecins et des pharmaciens des conditions d'application de la mention « non substituable ».

Comment cela se traduit-il au niveau des acteurs ?

- Le rôle des pharmaciens.
En accord avec le Code de la Santé Publique, respecter l'obligation d'imprimer au dos de l'ordonnance le détail de la délivrance.
Sensibiliser le patient à ramener ses ordonnances au médecin traitant, en attendant du Dossier Médical Personnel.
Rappeler l'importance du conseil pharmaceutique en cas de substitution et le respect des obligations en matière de Pharmacovigilance.
Limiter les changements de spécialités génériques et respecter la demande du médecin de ne pas changer de génériques.
- Le rôle des médecins.
Sensibiliser leurs patients à ramener l'ordonnance après dispensation, lors de la consultation suivante
Respecter la non substituabilité décidée par le spécialiste.
Utiliser la mention « non substituable » pour les médicaments à marge thérapeutique étroite quand la prescription concerne aussi bien le princeps que le générique.
- Le rôle de l'Assurance Maladie.
Dans le cadre des campagnes à destination des assurés : recommander aux patients de ramener les ordonnances lors de la prochaine consultation médicale.
Favoriser l'utilisation de web-médecin, base de données sur l'historique des remboursements.
Développer une base de données indépendante regroupant les coordonnées des génériqueurs.
Donner un nouveau rôle aux Délégués à l'Assurance Maladie dans le signalement des effets indésirables auprès du système national de Pharmacovigilance.
Renforcer le rôle des pharmaciens dans le volet qualité des soins dans tous les textes conventionnels (conseil pharmaceutique et le signalement des effets indésirables) et remplacer le terme « gamme » par génériques lors de l'actualisation des textes actuels.
- Le rôle de l'Afssaps.
Faire évoluer les textes sur la dénomination des génériques en permettant l'élaboration du nom à partir seulement de la DCI et du nom du laboratoire.
Définir une fourchette de variabilité plus limitée pour les médicaments à marge thérapeutique étroite.
Etablir la liste des médicaments à marge thérapeutique étroite en précisant les indications à risque et mettre cette liste sur le site de l'AFSSaPS.
Demander systématiquement un plan de gestion de risque pour les génériques de médicaments ayant posé auparavant un problème de pharmacovigilance.
Communiquer les résultats des groupes de travail pharmaceutique, clinique et pharmacovigilance (enquête nationale) sur les anti-épileptiques.
Harmoniser les notices entre les génériques et les princeps.

Biosimilaires

Si aujourd'hui le recul est insuffisant par rapport à la mise sur le marché de ces molécules on peut néanmoins proposer les recommandations suivantes.

- L'obligation d'identifier tous les biosimilaires mis sur le marché de façon discriminante en utilisant des INN différents selon les règles de l'OMS et des noms de marque non ambigus.
- Comme il existe peu de données cliniques en comparaison avec le produit biologique de référence, il est indispensable de recommander aux professionnels de santé de ne pas interchanger les biosimilaires.
- Le Résumé des Caractéristiques des Produits doit être le plus informatif possible pour permettre aux prescripteurs de prendre la meilleure décision thérapeutique avant toute prescription, car l'efficacité et la sécurité ne peuvent pas être suffisamment documentées avant un certain temps de commercialisation.
- Le maintien du principe de non substituabilité en France.
- Enfin, les autorités doivent s'assurer que les plans de gestion de risque soient suffisamment développés pour encadrer de manière appropriée la mise sur le marché des biosimilaires.