

LE MEDICAMENT GENERIQUE

UNE DROLE D'AFFAIRE

SERGE FERRY

SOCIETE DE PHARMACIE DE LYON

17 JANVIER 2019

DOCUMENT ANNEXE

LES ATTAQUES CONTRE LE GENERIQUE

LES REPONSES A CES ATTAQUES

A LIRE

Par ceux qui veulent savoir **pourquoi le médicament générique est identique au médicament d'origine (le princeps)**

... Et par tous ceux qui, à tort, pensent encore le contraire

MISE EN CAUSE DES EFFETS DU GENERIQUE

MISE EN CAUSE DE L'EFFET THERAPEUTIQUE

Attaque

Le médicament générique serait moins efficace que le princeps, voire inefficace ... avec, souvent, des propos à l'emporte-pièce : le générique est moins « bon », moins efficace, « Il n'est pas pareil », « il fait moins d'effet qu'avant ».

Réponse

- La situation de moindre effet est, fortement, improbable avec les médicaments à large marge thérapeutique qui représentent l'essentiel des médicaments génériques : la diminution de posologie, dont serait responsable le générique par sa supposée mal façon, sera toujours trop minime pour avoir une quelconque influence sur l'effet.
- Le moindre effet ne peut, en pratique, être ressenti par le patient que pour les médicaments à visée symptomatique. De nombreux médicaments n'ont pas ce type d'objectif.
- On ne peut pas juger de l'efficacité d'un médicament sur des cas isolés ressortant de la seule perception subjective d'un patient ou sur le constat d'un médecin. Ces cas isolés peuvent être, exceptionnellement, fondés mais peuvent, plus certainement, ressortir d'une simple impression (voire de la fabulation) des patients concernés ou de l'erreur d'appréciation médicale.

Il n'y a qu'un seul moyen de vérifier l'efficacité d'un médicament : l'essai clinique contrôlé (comparatif en double insu sur de grandes populations). Certes, aucun essai de ce type n'a été mis en œuvre pour le générique mais il a été réalisé avec le princeps qui a le même principe actif (Cf. après).

MISE EN CAUSE DES EFFETS INDESIRABLES (LA TOLERANCE)

Attaque

Le générique serait moins bien supporté par certains patients avec l'apparition d'effets indésirables nouveaux ou avec une fréquence accrue des effets indésirables connus avec le princeps.

Réponse

- Comme déjà indiqué avec l'effet thérapeutique, la majorité des médicaments génériques sont des médicaments à marge thérapeutique large qui supportent de grandes variations posologiques. Aussi, à supposer que des différences existent entre le générique et le princeps, ces différences seront toujours minimales et ne pourront pas avoir d'incidence sur l'apparition d'effets indésirables indus.

Compte tenu de cette improbabilité majeure d'apparition, les plaintes isolées apparaissent, souvent, n'être que l'expression de patients en mal de reconnaissance d'une iatrogénie médicamenteuse de pure invention ou de patients remarquant sur le tard des effets indésirables existant depuis longtemps.

- Un effet indésirable inattendu doit être rapporté en pharmacovigilance. Très peu de ces effets avec les génériques l'ont été, à croire qu'ils n'étaient pas documentés. Dans ce contexte, aucune étude épidémiologique n'a été organisée et il n'y a pas eu de confirmation scientifique de ce type de plaintes. Et comment aurait-on pu envisager ce type d'enquêtes obligatoirement non ciblées puisque tous les génériques semblaient devoir être concernés ?
- Récemment, on a avancé un effet nocebo du générique. Il est toujours envisageable suite à l'image dénigrée qu'on a faite du générique ... mais il reste à prouver

Attaque

L'apparition d'effets indésirables serait déterminée par la présence dans le générique de certains excipients : ils auraient une action propre défavorable et, pour certains, spécifiquement allergisante. Diverses expressions ont vu le jour pour étayer, dans une formulation pseudo-savante, l'apparition supposée d'un effet indésirable : « C'est la faute des excipients » ou « L'excipient ne me convient pas » !

Réponse

- Les excipients utilisés dans le générique ne sont pas nouveaux. Ce sont les mêmes que ceux qui figurent dans tout médicament commercialisé... et, éventuellement, dans le princeps.
- Les excipients, y compris ceux dits « à effet notoire », sont sans action pharmacologique propre (favorable ou défavorable). Certains sont, seulement, susceptibles de faire varier l'absorption du médicament, un phénomène qui est réglé lors de la fabrication du générique (Cf. après).
- Pourquoi, par sa seule présence dans un générique, l'excipient produirait-il une activité nouvelle défavorable ? N'a-t-on pas fantasmé dans le domaine ? L'exemple du lactose est une bonne illustration de cette situation. Le lactose est un excipient figurant dans 3000 formes médicamenteuses (dont des princeps) sans avoir déterminé un quelconque effet allergique. Il n'a eu cet effet que lorsqu'il est entré dans la composition d'un générique !

MISE EN CAUSE DE L'EFFET ET/OU DE LA TOLERANCE

Attaque

La mise en forme pharmaceutique d'un générique est effectuée avec des excipients différents de ceux utilisés dans la fabrication du princeps. Cette différence ferait que le générique ne serait « pas pareil » dans ses effets (effet thérapeutique et tolérance moindres).

Réponse

- Les excipients du générique peuvent, effectivement, être différents de ceux du princeps. Souvent, cependant, ce sont les mêmes, tout au moins en partie.
- Certains excipients peuvent déterminer une modification de l'absorption de la molécule (principe actif) dans l'organisme et, par suite, une variation de sa concentration sanguine (sa

biodisponibilité). Finalement, l'action thérapeutique, directement en rapport avec cette concentration sanguine de la molécule, peut elle-même se trouver modifiée.

Il est tenu compte de ces données dans la fabrication du médicament générique : la qualité et la quantité d'excipients utilisés lors de la fabrication sont précisément déterminées pour que la biodisponibilité du médicament générique soit équivalente à celle du princeps.

- Cette équivalence est vérifiée par une étude de bioéquivalence (ou test de biodisponibilité). Il consiste à déterminer la concentration sanguine de la molécule et sa vitesse d'absorption après administration, d'une part, d'une dose de médicament générique et, d'autre part, d'une même dose de princeps. Les concentrations sanguines obtenues sont comparées et, si elles sont identiques (avec un intervalle de confiance toléré de 80-125), les deux médicaments sont dits bioéquivalents : la copie du princeps est conforme à son modèle et n'est ni sous-dosée ni surdosée.

Ces vérifications figurent dans le dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) qui permet la commercialisation du générique.

Attaque

Il existe, avec les médicaments antiépileptiques génériques, des cas documentés de déficit d'effet thérapeutique. Ces médicaments ont été reconnus non équivalents.

Cette non-équivalence a été reconnue pour d'autres médicaments.

Réponse

- Les antiépileptiques sont des médicaments à marge thérapeutique étroite (zone posologique étroite entre zone d'inefficacité et zone de toxicité). Aussi, Il est possible qu'une petite différence entre générique et princeps conduise « artificiellement » à une diminution posologique (qui se traduirait par un déficit d'efficacité) ou à une augmentation posologique (avec un déficit de tolérance).

Quelques cas isolés de déficit d'efficacité ont été constatés avec certains antiépileptiques génériques. Ils ont conduit les autorités sanitaires à reconnaître aux antiépileptiques une certaine non - équivalence. Il est à remarquer que cette reconnaissance s'est faite sans véritable vérification par une recherche d'imputabilité. Elle reste donc potentielle.

- Cette non - équivalence des antiépileptiques a, par la suite, été élargie à tous les médicaments génériques (peu nombreux) à marge thérapeutique étroite : antiarythmiques, antiépileptiques, anticoagulants oraux), digitaliques, Immunosuppresseurs, l thyroxine (Levothyrox), théophylline et dérivés. Elle l'a été au simple titre du principe de précaution sans étude particulière. Là encore, elle n'est que potentielle.

Suite à cette reconnaissance, diverses mesures palliatives ont été prises pour cette catégorie de médicaments :

. L'intervalle de confiance (fixé normalement à 80-125 %) du test de bioéquivalence du générique a été resserré (90-111%).

. L'utilisation de ces médicaments a été codifiée : un traitement peut, indifféremment, être commencé avec un princeps ou un générique mais, par la suite, le médicament ne doit pas être changé.

Dans ces conditions, aucune attaque des génériques de cette catégorie de médicaments ne devrait avoir cours.

MISE EN CAUSE DE LA COMPOSITION DU GÉNÉRIQUE

MISE EN CAUSE DU PRINCIPE ACTIF

Il s'agit de la matière première constituée de la molécule médicamenteuse.

Attaque

Le principe actif serait de qualité suspecte car provenant de l'étranger.

Réponse

- Il est vrai que la matière première provient souvent de la chimie fine étrangère. La qualité n'en est pas suspecte pour autant : elle est contrôlable ...et contrôlée.
- La matière première du princeps a, souvent, le même parcours ... ce qui n'est pas dénoncé.

Attaque

Le principe actif serait différent quand il est engagé dans une combinaison chimique différente (sel pour une amine et un acide, ester pour un alcool et un acide, etc..).

Réponse

Faux (sauf cas particulier) comme l'a appris le laboratoire Sanofi qui a perdu le procès intenté parce qu'il l'avait prétendu pour le médicament Plavix.

Attaque

Le principe actif serait dans le générique en quantité unitaire inférieure ou supérieure à la quantité attendue.

Réponse

- Faux : toutes les études faites (en France comme à l'étranger) montrent le contraire.
- En fait, de faibles différences (de quelques pour cent) existent, comme pour tout produit industriel. Elles ne sont jamais significatives et, à ce titre, sont acceptées.

MISE EN CAUSE DES EXCIPIENTS

Lire les paragraphes ci-dessus et ci-dessous

MISE EN CAUSE DE L'ÉVALUATION DU GÉNÉRIQUE

MISE EN CAUSE DE L'ÉVALUATION CLINIQUE

Attaque

- ***Les études chez l'homme exigées pour l'obtention de l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marche permettant la commercialisation) sont incomplètes : « elles négligent la vérification de l'efficacité et de la tolérance du médicament... qui, si l'on comprend bien, restent à faire ! ».***
- ***Ces études sont réduites. Le laboratoire génériqueur n'a, en effet, à présenter, dans le dossier clinique de l'AMM, qu'une étude de bioéquivalence (ou étude de biodisponibilité). C'est, bien sûr, insuffisant.***

Réponse

C'est suffisant

- Le générique comporte une molécule médicamenteuse dont on connaît tout puisque, sous forme du médicament princeps, elle est commercialisée depuis longtemps. Le laboratoire génériqueur est, donc, logiquement, dispensé de l'évaluation clinique, c'est-à-dire de l'évaluation des bénéfices et des risques du médicament chez l'homme (essais cliniques comparatifs qui nécessiteraient, entre autres, l'inclusion de grandes populations de patients, la constitution de groupes et une évaluation des effets en double insu).
- Le laboratoire n'est contraint qu'à la démonstration que sa copie du princeps est exacte... et montrera, donc, les mêmes effets thérapeutiques. Cette démonstration consiste en l'évaluation de l'équivalence du médicament générique avec le médicament princeps par un test de biodisponibilité (Cf. plus haut).

Cette réduction à la seule étude de biodisponibilité est rationnelle et conforme aux exigences de la communauté scientifique mondiale.

MISE EN CAUSE DE L'ÉVALUATION DE L'ÉQUIVALENCE

Attaque

Les études de bioéquivalence sont techniquement non recevables :

- ***Les études sont réalisées en nombre insuffisant (voire en réalisation unique pour une AMM).***
- ***Les études sont pratiquées sur un petit nombre de personnes, « ne prenant parfois qu'un seul comprimé ».***
- ***Les études réunissent un nombre insuffisant de sujets (12 à 36), tous jeunes et volontaires sains (donc en bonne santé) en excluant les patients bénéficiaires du médicament.***

Réponse

- Les études de bioéquivalence ne sont pas à assimiler à l'évaluation clinique des effets du médicament qui sont d'organisation lourde (Cf. plus haut) et impliquent des patients bénéficiaires du médicament.
- Ces études consistent uniquement en l'évaluation de l'absorption de la molécule par la mesure de sa concentration sanguine et de sa vitesse d'absorption (Cf. plus haut). Dans ce cadre, la méthodologie décrite dans l'attaque est globalement exacte : la technique d'évaluation n'exige pas une grande population de sujets et, bien sûr, ces sujets sont sains.

Attaque

L'intervalle de confiance prescrit pour le test de bioéquivalence par les autorités administratives, à savoir 80-125, est trop large : il peut conduire à des médicaments sous dosés ou sur dosés et, donc, inefficaces ou toxiques.

Réponse

- Faux pour l'ensemble des médicaments qui ont une large marge thérapeutique c'est-à-dire ceux qui ont une fourchette étendue des posologies d'emploi. Quelle influence peut avoir un intervalle maximal de 20% pour un médicament dont on peut doubler la posologie ou la diminuer de moitié ? De plus, l'intervalle de confiance évalué atteint rarement les limites 80-120.
- Peut-être vrai pour les quelques médicaments à marge thérapeutique étroite et à posologie individualisée mais l'intervalle de confiance pour ces médicaments a été resserré (90-111%) et leurs conditions de prescription ont été modifiées (Cf. plus haut).

Attaque

Les études de bioéquivalence sont, parfois, réalisées dans des pays étrangers. Elles s'adressent, alors, à des sujets différents de ceux de la population française entraînant une variabilité dans les résultats.

Réponse :

Une molécule médicamenteuse peut avoir un métabolisme dans l'organisme différent selon la race. Cette variabilité, très exceptionnelle, est minime et ne joue pour le sujet français qu'avec les races non caucasiennes.

Si le médicament a une molécule qu'on sait de ce type (propriété connue chez la molécule « ancienne » du générique), il suffit d'éviter les pays à population concernée ou, au pire, de renouveler en France les tests pratiqués dans ces pays.

Attaque

- ***Les études de bioéquivalence sont réalisées par le laboratoire générique lui-même. Elles seraient de réalisation contestable et leurs résultats entachés de complaisance et, donc, douteux.***
- ***Le problème est le même lorsque ces études sont réalisées par des organismes rétribués par ce laboratoire, surtout lorsqu'ils se situent à l'étranger.***

Réponse

- Ces accusations constituent un procès d'intention de malhonnêteté et de triche du laboratoire ... procès qui, dans le domaine pharmaceutique est un non-sens.
- En France ou à l'étranger, les Autorités Administratives font confiance en la responsabilité des laboratoires fabricants. Le laboratoire génériqueur ne fait pas exception. Il a, comme tout laboratoire, le savoir-faire et le respect des règles. Il est, par ailleurs, contrôlé.
- Si l'étude est faite par un organisme tiers, cet organisme est habilité, choisi sur références et contrôlé. Il est obligatoirement rétribué par le laboratoire génériqueur. Comment pourrait-il en être autrement ? La situation de l'organisme à l'étranger ne change rien : le manquement aux bonnes pratiques est exceptionnel et se détecte. (cas des génériques à base d'hydroxyzine ou de l'association perindopril /indapamide, dont les études étaient réalisées par deux laboratoires indiens)

Attaque

Les études de bioéquivalence ne sont ni publiées, ni consultables, ni vérifiables. Elles ne peuvent pas être obtenues auprès des Autorités. Il y a un manque évident de transparence qui rend ces études suspectes (à l'image de celles des OGM)

Réponse

- Il va de soi que ces études existent et que leurs résultats sont conformes. Elles figurent, en particulier, dans le dossier d'AMM et elles ont été vérifiées et avalisées par les Autorités ad hoc.
- Les dossiers d'AMM sont, à juste titre, confidentiels ne serait-ce qu'au titre de la propriété industrielle. Les données n'ont pas à être divulguées au tout venant suspicieux qui méconnaît le système de commercialisation du médicament (en particulier l'AMM) et les garanties qu'il apporte.
- Il s'agit, à nouveau, d'un procès d'intention visant les laboratoires et, aussi, les Autorités Publiques.

MISE EN CAUSE DE LA FABRICATION ET DE LA COMMERCIALISATION DU GÉNÉRIQUE

MISE EN CAUSE DE LA FABRICATION DU GÉNÉRIQUE

Attaque

Le laboratoire génériqueur serait un sous-laboratoire (...produisant obligatoirement un sous-produit) qui n'a pas les mêmes contraintes de fabrication et de contrôle que le laboratoire fabriquant le princeps.

Réponse

- Le laboratoire génériqueur est un laboratoire habilité ayant statut de « établissement pharmaceutique », fonctionnant et contrôlé comme tout laboratoire pharmaceutique implanté en France.
- La fabrication du générique est codifiée, maîtrisée, contrôlée pour produire un médicament toujours conforme à ses caractéristiques décrites dans l'AMM, caractéristiques qui en font un équivalent du princeps (et non pas un sous-produit)

Attaque

Le laboratoire génériqueur ne saurait pas fabriquer le médicament. Celui-ci serait mal fabriqué et n'aurait pas la composition attendue et/ou adéquate (principe actif et/ ou excipients). En d'autres termes, le médicament n'aurait pas la qualité voulue.

Réponse

- Le laboratoire génériqueur sait faire un médicament, en particulier mettre au point sa forme pharmaceutique (via son secteur Recherche et développement), juger de sa bioéquivalence (Cf. plus haut) et le produire industriellement. En d'autres termes il sait faire un médicament « correct ». Prétendre le contraire est une aberration... et pourquoi ne ferait-il pas un médicament correct puisqu'il sait le faire.
- En France, le médicament a souvent été critiqué sur ses effets et son indication thérapeutique. Il ne l'a jamais été sur sa qualité.
Une altération de cette qualité, serait une primeur en France. Elle est peu probable avec le générique, qui bénéficie du même système d'évaluation et de contrôle que celui du médicament classique.
- Si l'inéquivalence du médicament générique est fondée, il y a fraude du laboratoire génériqueur... Or aucune plainte n'a été, à ce jour, portée à son encontre, sinon en une occasion perdue par le plaignant (cas du Plavix commercialisé par le laboratoire Sanofi).

Attaque

Le laboratoire génériqueur est, souvent, installé à l'étranger.

Réponse

Le laboratoire qui fabrique la forme pharmaceutique du générique peut être à l'étranger mais seul un laboratoire ayant statut d'établissement pharmaceutique français (Cf. plus haut) a pouvoir de le commercialiser en France. Bien sûr, cette forme est contrôlée lors de son introduction en France.

Le laboratoire fabriquant le princeps est dans une situation sensiblement comparable

MISE EN CAUSE DE LA COMMERCIALISATION DU GÉNÉRIQUE

Attaque

- ***Le laboratoire génériqueur n'apporte rien sinon un moindre coût du médicament. Il ne contribue pas à un progrès de la santé.***
- ***Pourquoi, alors, ne pas avoir prévu d'autres dispositions : diminution de 40 % du prix de tout princeps devenu génériqueable ... et, alors, ni génériques ni laboratoire génériqueurs ?***

Réponse

- Effectivement, le laboratoire génériqueur ne contribue aucunement à l'innovation thérapeutique. Il n'est « pas fait pour... ».
- La disposition proposée apparaît, a priori, pertinente en même temps que radicale. Elle aurait mis la France en position originale dans le monde. Était-elle envisageable, entre autres juridiquement, lors de la mise en place des génériques en France ? Pas sûr. En tous les cas, une autre option a été prise et il n'est pas possible de revenir en arrière.

Attaque

En commercialisant le générique, le laboratoire génériqueur « tuerait la recherche sur le médicament en profitant de la recherche des autres ».

Réponse

- Le laboratoire génériqueur exploite, d'une certaine façon, la recherche d'un autre en utilisant la molécule qu'il a découverte. Il le fait toutefois en toute légalité et en respectant la législation des brevets.
- Il ne tue pas la recherche sur le médicament. Effectivement, protégé par la couverture du brevet, le laboratoire fabricant du princeps a, quant à lui, rentabilisé sa recherche en exploitant le médicament sous une forme monopolistique, pendant une dizaine d'années et à un prix dépendant du caractère innovant du produit (... et de sa recherche). La recherche du laboratoire fabriquant le princeps est, ainsi, sauvegardée, tout au moins en partie. Elle le serait davantage si la durée du brevet du médicament était prolongée au-delà de 20 ans... ce qu'aucun pays n'a réussi à obtenir.

Attaque

Le laboratoire génériqueur « ne pense qu'à faire de l'argent sur la santé des gens ».

Réponse

C'est le procès habituel fait, en France, à l'industrie pharmaceutique ... à tort : cette industrie (uniquement privée en France) doit faire des bénéfices et des profits pour continuer à créer et se développer.

Le laboratoire génériqueur est dans une situation identique, même si son budget « Recherche et Développement » est moindre.

Attaque

- ***Le médicament générique a un prix trop élevé, en comparaison, entre autres, avec celui fixé dans d'autres pays.***
- ***Le générique génère, lors de sa commercialisation, des contraintes et difficultés qui ne sont pas « compensées » par un différentiel de prix suffisant (environ 40%) avec le princeps.***
- ***Avec le prix du générique, les laboratoires génériqueurs font trop de profits. Cette situation explique leur nombre et, surtout, l'excès de génériques pour un même princeps.***

Réponse

Le prix du générique, comme celui du princeps, est dit réglementé, c'est-à-dire qu'il est fixé par les pouvoirs publics. Ce prix est moins élevé que le princeps (d'environ 40% effectivement) car le laboratoire génériqueur a des coûts très réduits de « recherche et développement » et n'a pas à développer une force de vente (visite médicale)

Faut-il sortir des « normes » actuellement admises et baisser davantage le prix du générique ? Cette diminution aurait, en théorie, plusieurs effets : motivation accrue des médecins à prescrire le générique et des patients à l'accepter, diminution des profits des laboratoires génériqueurs avec, à terme, une diminution du nombre des laboratoires génériqueurs et des génériques d'un même princeps. En d'autres termes, faut-il un plus juste prix respectant tout autant les intérêts des patients (qui doivent payer le moins cher possible) et ceux des laboratoires (qui doivent avoir une marge suffisante) ?

La réponse aux questions posées appartient aux pouvoirs publics qui font les estimations et aux laboratoires génériqueurs qui les négocient. A ce jour, la politique initiale des prix a peu changé et reste différente de celle de nombreux pays.

Attaque

L'organisation de la commercialisation du générique est basée sur le moindre coût de son utilisation. Ces dispositions font du générique un produit marchand. Ce n'est pas acceptable : Il ne peut pas y avoir une marchandisation de la santé.

Réponse

Le médicament n'est pas un bien de consommation ordinaire mais il a toujours été marchand ... ce qui n'enlève rien à ses qualités. Pourquoi, d'ailleurs, condamner par une idéologie primaire, la mise à disposition de la population d'un médicament moins cher et, donc, moins marchand ?