

Les génériques mettent-ils les patients en danger?

Bernhard H. Lauterburg

Bien que les génériques permettent de fortes économies en pratique ambulatoire, ils sont sous-représentés en Suisse par rapport à l'étranger où, pour citer un exemple, ils jouent en Allemagne et aux USA un rôle plus important sur le marché global des médicaments. Il est compréhensible que les fabricants d'un produit original ne soient pas enthousiasmés par leurs concurrents meilleur marché. Si la protection par brevet d'un produit original arrive à son terme et que les génériques correspondants arrivent sur le marché, le fabricant de l'original choisit souvent l'une des stratégies suivantes: il commercialise son propre générique via l'une de ses filiales, il développe une nouvelle forme galénique du produit original qui lui permet, selon le cas, de recevoir une nouvelle protection de son brevet, ou il tente de discréditer le générique en le faisant apparaître comme étant de moindre valeur et dangereux, ce qui inquiète les médecins prescripteurs. C'est ce procédé qui a été utilisé lors d'une publication relative aux nouvelles acquisitions concernant l'isotrétinoïne dans la Tribune Médicale du 31 janvier 2003, publication dont le caractère d'annonce, selon le texte utilisé, est difficile à reconnaître. Il y est suggéré que les génériques de l'isotrétinoïne possèdent d'autres métabolites et peuvent ainsi s'avérer différents du produit original Roaccutane, en ce qui concerne leur efficacité et leur profil d'action. De plus, le fabricant du générique dédierait moins d'attention à la prophylaxie et à l'analyse des effets inattendus que le producteur du produit original plus conscient de sa responsabilité; ainsi, les patients seraient exposés, avec les génériques de l'isotrétinoïne, à de plus grands risques.

Les génériques sont caractérisés par la même substance active que le produit original, la même forme d'administration, la même voie d'administration, la même posologie et la même indication. Les génériques ne se distinguent ainsi du produit original que dans la formulation galénique ainsi que la composition d'éventuels additifs. Des formulations galéniques différentes peuvent entraîner une pharmacocinétique différente de la substance active et de ses métabolites. Ainsi, des préparations micro-cristallines novatrices de l'isotrétinoïne, par rapport aux capsules du produit original et des génériques, entraînent une courbe plasma-

concentration-temps nettement différente de la substance-mère et de ses métabolites, sans pour autant que leur effet clinique soit réduit [1]. Mais si l'on obtient la même évolution de la courbe concentration plasmatique-temps avec les deux produits, on peut supposer que le lieu et la vitesse de libération de la substance active sont les mêmes, dans le cadre de la libération de la distribution biologique attendue, et que les produits sont donc bio-équivalents.

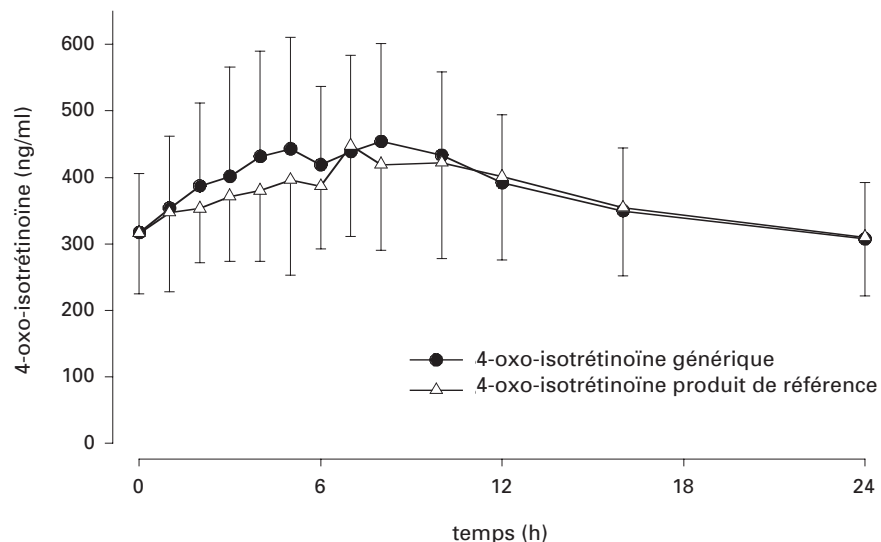
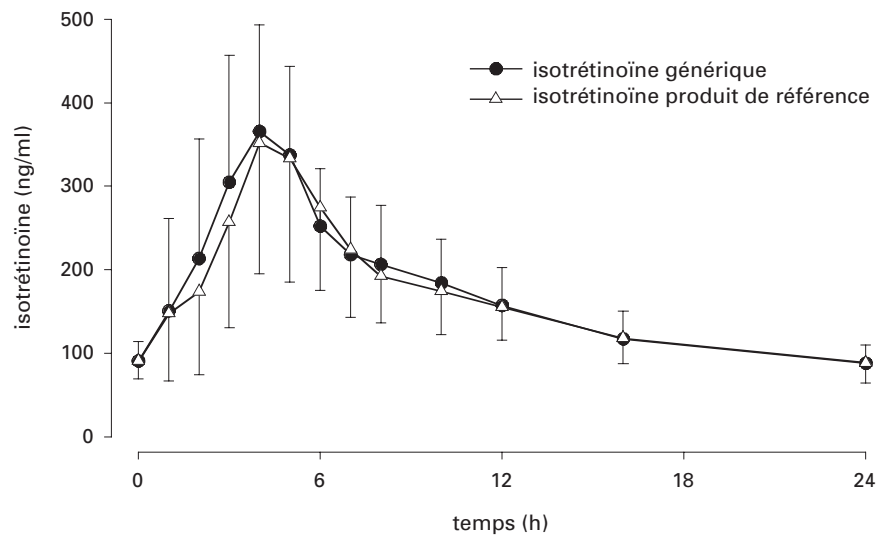
Puisque l'article mentionné ne présente aucune donnée ou référence confirmant des différences entre les génériques et le produit original, il est difficile de contredire les indications suggérées dans ce rapport. On sait d'ailleurs depuis des années que l'isotrétinoïne produit différents isomères, dont l'acide 13-cis-rétinique, d'ailleurs présent naturellement dans l'organisme, isomères oxydés et glucuroconjugés via le cytochrome P-450 [2-5]. Si l'on compare les différents isomères en ce qui concerne leur activité sébostatique, un effet n'a été démontré, après administration orale, que pour l'acide 13-cis-rétinique [6, 7]. La biodisponibilité de l'isotrétinoïne, c'est-à-dire de la proportion d'une dose administrée par voie orale arrivant intacte dans la circulation sanguine, est relativement faible et dépend entre autres de la prise des capsules d'isotrétinoïne à jeun ou avec un repas [8]. La concentration plasmatique de l'isotrétinoïne et de son métabolite principal, le 4-oxo-isotrétinoïne, est dose-dépendante, mais elle varie cependant fortement entre les individus. Ainsi, les taux d'isotrétinoïne après administration répétée du même produit à la dose de 0,75-1,0 mg/kg se distingue d'un facteur 6, ceux du 4-oxo-isotrétinoïne d'un facteur 3 [9]. Cette variabilité pourrait être due à une biodisponibilité variable et à des différences interindividuelles dans l'activité des enzymes qui métabolisent la substance-mère. C'est l'une des raisons pour lesquelles on n'administre pas une dose fixe, mais on recommande une posologie individuelle en fonction de l'effet clinique. Sur le plan intra-individuel, la variabilité est plus faible. Après avoir administré le produit de référence de Roche et le générique de Mepha Pharma en conditions standardisées, chacun pendant 6 jours chez des volontaires sains, on obtient des courbes concentration plasmatique-temps pratiquement identiques pour l'isotrétinoïne et le 4-oxo-isotrétinoïne (figure

Correspondance:
Pr Bernhard H. Lauterburg
Professeur de pharmacologie
clinique et de médecine interne
Institut de pharmacologie clinique
Université de Berne
Murtenstrasse 35
CH-3010 Bern

blauterburg@ikp.unibe.ch

Figure 1

Courbe moyenne (\pm ET) concentration plasmatique-temps (N = 24) pour l'isotrétinoïne chez des volontaires sains après administration répétée de 20 mg d'isotrétinoïne par jour. (Data on file, Mepha Pharma SA)



1). De plus, une bio-équivalence a été démontrée avec d'autres produits génériques de l'isotrétinoïne, raison pour laquelle ces produits ont été admis par différentes autorités, dont la FDA et SwissMedic.

Que les métabolites de l'isotrétinoïne puissent contribuer à l'efficacité du produit et, le cas échéant, à ses effets indésirables, c'est une hypothèse que l'on peut soulever sur la base d'études de systèmes-modèles. Une étude clinique menée à Toronto non publiée à ce jour, et donc guère susceptible de faire l'objet de critiques, semble démontrer l'efficacité du 4-oxo-isotrétinoïne chez l'homme. Puisque les concentrations plasmatiques obtenues avec les produits génériques de la substance-mère et du métabolite actif 4-oxo-trétinoïne sont les mêmes que la substance de référence, il est peu probable que ces produits soient différents sur le plan de l'efficacité clinique sur la base de la

contribution du métabolite. Les métabolites apparaissant lors du processus de métabolisation sont indépendants de la formulation et devraient donc montrer des similarités entre générique et produit original. Dans plusieurs pays, le générique isotrétinoïne, distribué en Suisse par Mepha Pharma, est commercialisé depuis plusieurs années. Avec plus de 200 patients traités, aucune différence n'a été mise en évidence entre produit de référence et générique relative aux effets indésirables, à une seule exception près: les lèvres sèches étaient significativement plus fréquentes (97% vs 85%) sous Roaccutane [10].

L'isotrétinoïne est un médicament très efficace et éprouvé lorsque son indication est judicieusement posée, mais il possède un potentiel d'effets indésirables marqué. Sur la base des données dont nous disposons, il n'y a aucune raison de penser que les génériques de l'isotrétinoïne

soient moins efficaces ou plus dangereux que le produit original. Afin de réduire les risques d'effets indésirables, en particulier tératogènes, de l'isotrétinoïne, les fabricants des génériques informent et conseillent les patientes et patients et les médecins prescripteurs avec

une égale intensité, et les fabricants de génériques ont les mêmes devoirs concernant la déclaration d'effets indésirables de leurs médicaments que les fabricants des produits originaux. Les génériques peuvent donc être prescrits en toute bonne conscience.

Références

- 1 Strauss JS, Leyden JJ, Lucky AW, Lookingbill DP, Drake LA, et al. Safety of a new micronized formulation of isotretinoin in patients with severe recalcitrant nodular acne: A randomized trial comparing micronized isotretinoin with standard isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:196-207.
- 2 Colburn WA, Vane FM, Shorter HJ. Pharmacokinetics of isotretinoin and its major blood metabolite following a single oral dose to man. *Eur J Clin Pharmacol* 1983;24:689-94.
- 3 Colburn WA, Vane FM, Bugge CJ, Carter DE, Bressler R, Ehmann CW. Pharmacokinetics of ¹⁴C-isotretinoin in healthy volunteers and volunteers with biliary T-tube drainage. *Drug Metab Dispos* 1985;13:327-32.
- 4 Vane FM, Bugge CJ, Rodriguez LC, Rosenberger M, Doran TI. Human biliary metabolites of isotretinoin: identification, quantification, synthesis, and biological activity. *Xenobiotica* 1990;20:193-207.
- 5 Marchetti MN, Sampol E, Bun H, Scoma H, Lacarelle B, Durand A. In vitro metabolism of three major isomers of retinoic acid in rats. Intersex and interstrain comparison. *Drug Metab Dispos* 1997;25:637-46.
- 6 Hommel L, Geiger JM, Harms M, Saurat JH. Sebum excretion rate in subjects treated with oral all-trans-retinoic acid. *Dermatology* 1996;193:127-30.
- 7 Ott F, Bollag W, Geiger JM. Oral 9-cis-retinoic acid versus 13-cis-retinoic acid in acne therapy. *Dermatology* 1996;193:124-6.
- 8 Colburn WA, Gibson DM, Wiens RE, Hanigan JJ. Food increases the bioavailability of isotretinoin. *J Clin Pharmacol* 1983;23:534-9.
- 9 Almond-Roesler B, Blume-Peytavi U, Bisson S, Krahn M, Rohloff E, Orfanos CE. Monitoring of isotretinoin therapy by measuring the plasma levels of isotretinoin and 4-oxo-isotretinoin. A useful tool for management of severe acne. *Dermatology* 1998;196:176-81.
- 10 Lamb SR, Oakley AM. Adverse effects of isotretinoin therapy for acne vulgaris. *N Z Med J* 2001;114:414.