

## Substitution par un générique: à quoi faut-il prêter attention?

Rolf A. Streuli, Karoline Mathys Badertscher

Swissmedic, Institut suisse des produits thérapeutiques, Berne



Ces dernières années, le nombre des génériques autorisés a connu une forte augmentation et, pour certaines préparations originales, il y a de nombreuses «imitations» sur le marché. Cette tendance, souhaitable sur le plan de l'économie de la santé, exige cependant une vigilance accrue de la part des spécialistes. Swissmedic reçoit sans arrêt des annonces d'effets secondaires indésirables en relation avec l'utilisation de génériques; cela peut s'expliquer soit par le manque de surveillance médicale lors de la substitution d'un médicament à marge thérapeutique étroite, soit par un surdosage involontaire suite à la prescription et la dispensation de plusieurs génériques contenant la même substance active.

La désignation de générique s'applique au produit d'imitation d'un médicament original introduit sur le marché depuis un certain temps<sup>1</sup>. La substance active que contient le générique doit être à quelques détails près identique à celle de la préparation originale. Les différences telles qu'une autre forme saline ou isomérique sont autorisées. Entre l'original et le générique, des différences au niveau des excipients et du procédé de fabrication sont également autorisées; les indications et le dosage doivent par contre être identiques.

Les explications ci-dessous s'appliquent principalement aux médicaments solides à prendre oralement, comme par exemple les comprimés, les capsules ou les dragées, formes pour lesquelles il existe le plus grand nombre de génériques.

Pour obtenir l'autorisation de mise sur le marché d'une préparation originale, il faut d'abord prouver son efficacité et sa sécurité dans le cadre de l'indication proposée, et avoir réalisé des études précliniques et cliniques approfondies. Comme la substance active du générique doit être dans une large mesure identique à celle de la préparation originale, il suffit en général, pour obtenir l'autorisation, d'effectuer une étude comparative (étude de bioéquivalence) prouvant que la préparation originale et le générique sont interchangeables. Ces études sont nécessaires, car il peut arriver que de simples différences d'excipients ou de procédés de fabrication modifient certaines propriétés d'un médicament. Ainsi, par exemple, des différences dans l'excipient utilisé ou dans la structure d'un comprimé peuvent modifier sa résorption dans le tube digestif. Pour les médicaments à action systémique, il suffit en principe de comparer la concentration de la substance active dans le sang après administration du générique et de la préparation originale, afin de prouver leur caractère interchangeable. La pharmacologie n'est pas une science exacte, et l'on doit accepter certains écarts. Lors des examens de bio-équivalence, les autorités de contrôle du monde entier tolèrent une fourchette allant en moyenne de 80% à 125% du taux de principe actif dans la concentration sanguine atteinte

avec le médicament original. En général, les tests sont effectués sur des personnes en bonne santé. Le générique sera autorisé à condition que ses taux sanguins se situent dans cette fourchette.

Une fois l'autorisation donnée sur la base de l'examen de bioéquivalence qui établit le caractère interchangeable du générique et de la préparation originale, le taux du principe actif du générique peut donc s'écarter de celui de la préparation originale dans les limites décrites plus haut. Il faut y prêter une attention toute particulière lorsqu'on utilise des médicaments à marge thérapeutique étroite. A cet égard, citons l'exemple typique des antiépileptiques, dont le médecin doit régler le dosage thérapeutique avec précision et de façon individuelle. Le passage d'un médicament antiépileptique à un autre est donc une opération très délicate; il en va de même pour le passage d'une préparation originale à un générique. Comme nous l'avons mentionné plus haut, le taux sanguin pour une dose ingérée donnée de générique peut s'écarter de 25% vers le haut ou de 20% vers le bas par rapport à celui de la même dose de la préparation originale. Cette différence peut suffire à provoquer de nouvelles crises ou d'autres effets indésirables. Des problèmes analogues peuvent surgir dans toutes les catégories de médicaments demandant un dosage précis et/ou une surveillance étroite du patient. Lors du passage à un générique, le médecin traitant a donc le devoir d'observer son patient avec une attention particulière.

Il faut savoir qu'il n'existe *pas* d'études comparatives entre différents génériques ayant le même principe actif. On ne sait donc pas comment varie la concentration du principe actif lors du passage d'un générique à un autre; ces variations peuvent même dépasser les écarts mesurés par rapport au médicament original. On ne peut donc pas garantir *a priori* que les génériques d'un même médicament original soient substituables entre eux. Au vu du danger de perte d'efficacité et d'accroissement des effets secondaires, il faut évaluer consciencieusement les avantages et les risques avant de passer d'un générique à un autre en cours de traitement, et il faut assurer la surveillance nécessaire.

### Correspondance:

Prof. Rolf A. Streuli  
Swissmedic  
Schweizerisches Heilmittelinstitut  
Hallerstrasse 7  
CH-3000 Bern 9  
[rolf.streuli@swissmedic.ch](mailto:rolf.streuli@swissmedic.ch)

<sup>1</sup> Les préparations originales bénéficient en général d'une protection en tant que premier requérant pendant une durée de dix ans. C'est seulement après cette période que l'on peut annoncer des génériques auprès des autorités de contrôle des médicaments pour obtenir leur autorisation.