



# Les génériques et la bioéquivalence

---

Cyril BORONAD

CH CANNES

# DEFINITION

**"Un médicament générique est un médicament qui présente :**

- la même composition qualitative et quantitative en substances actives,**
- la même forme pharmaceutique**
- la bioéquivalence avec la substance de référence (princeps) est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées"**

# On ne parlera pas ...

- des aspect économiques ...
- des intérêts divers ...
- des mentions NS sur les prescriptions...
- des goûts et des couleurs ...
- de Mme A Lergy qui a fait une réaction cutanée avec le générique qui sortait de la même chaine de fabrication que le princeps ...
- des risques de confusion pour les personnes âgées
- des médicaments à marge thérapeutiques étroites
- des contraintes de prises et de l'observance des patients ...

# La bioéquivalence

**La Bioéquivalence est l'absence d'une différence significative de la biodisponibilité d'un principe actif à partir d'une forme pharmaceutique équivalente, administrée à la même dose dans des conditions similaires au cours d'une étude appropriée.**

Et le fameux ...

+ ou - 20 %



# POUR INFORMATION

Docteur Julien BLAIN  
MEDECINE GENERALE  
Résidence de la Fontaine St Martin  
78 Rue de la Planchette – Bât H2  
95350 SAINT BRICE

SECURITE SOCIALE  
SM du Val d'Oise Pole  
RPS  
1 Rue des Chauffours  
Immeuble le Galien  
95 017 CERGY

Le 25 septembre 2008

Dr Yves Simon LORIERE  
Cher Confrère,

OBJET : LES GENERIQUES

## INTRODUCTION

Merci, oui un grand merci pour votre courrier du 17/09/08 me reprochant de ne pas prescrire assez de génériques (PJ. N° 1). J'y réponds bien volontiers, ainsi qu'à toutes les lettres (d'intimidation) que la CPAM du Val d'Oise adresse aux assurés auxquels le pharmacien n'a pas délivré le générique de certains médicaments (PJ. N° 2).

Au fait, pourquoi envoyer cette lettre aux patients, puisque c'est le médecin qui rédige l'ordonnance, en accord avec le patient ? Et je ne calcule pas le coût de tous ces envois, facturés chacun 50 centimes d'euros, et comptabilisés, je pense, au titre des dépenses de l'Assurance-Maladie. Passons.

## DISCUSSION

Les 3 arguments des Autorités pour inciter les médecins à prescrire des génériques et les patients à les accepter sont de dire qu'ils sont :

- 1°) **AUSSI EFFICACES** que les médicaments de marque,
- 2°) **AUSSI SURS**,
- 3°) **MOINS CHERS**.

Voici mes commentaires, objectifs et non subjectifs. Peut-être d'ailleurs vais-je vous apporter des informations que vous ignorez ; de là à ce que vous révisiez votre jugement

- **1°) « AUSSI EFFICACES » ? :**
- **NON, C'EST UN MENSONGE.** « Contenir le même principe actif » ne veut pas dire, ipso facto, « aussi efficace ». Un générique a le droit, **LÉGALEMENT (!)**, d'être 20% moins efficace que le médicament de marque. Personne ne le sait, aucun patient

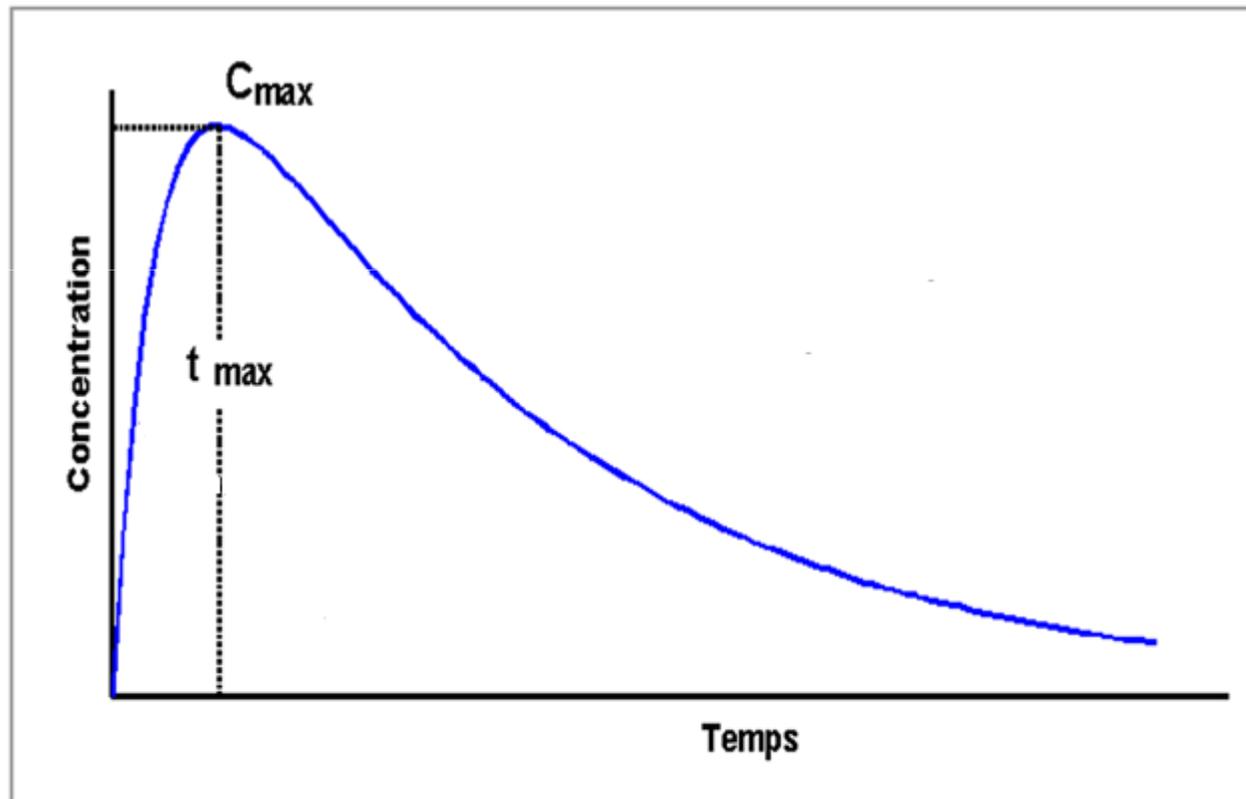
# Médicaments génériques : la crise de confiance (2012)

61 % à être convaincus qu'un médicament générique est aussi fiable qu'un princeps

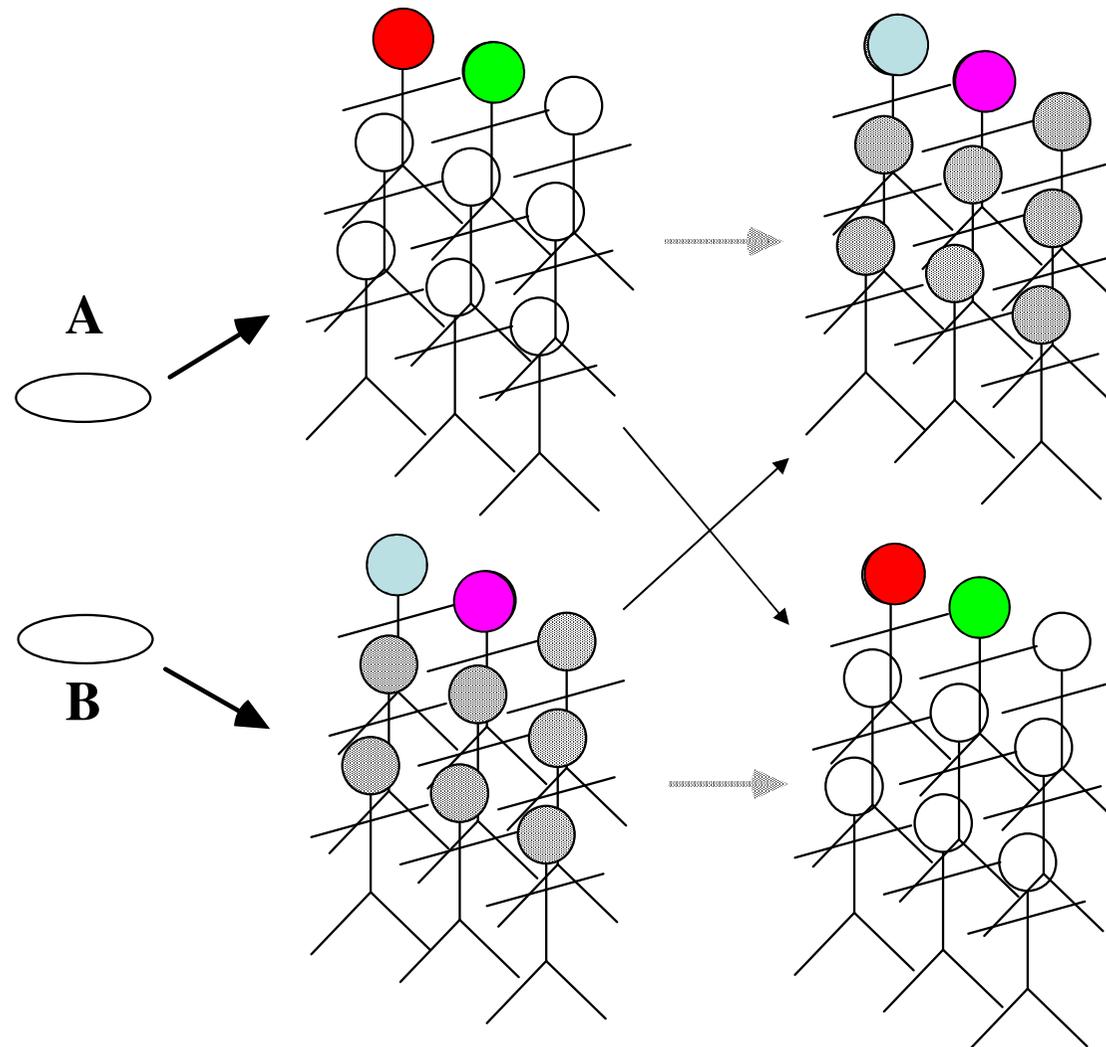
« La France applique en effet la réglementation européenne qui considère qu'une bioéquivalence est assurée quand la vitesse et la qualité du principe actif absorbé par l'organisme ne diffèrent pas de plus de 20 % entre le générique et le princeps »

*« La bioéquivalence entre produit référent et générique ne signifie pas qu'il y a automatiquement une équivalence thérapeutique, en particulier lors de la substitution d'un générique par un autre » Académie de médecine*

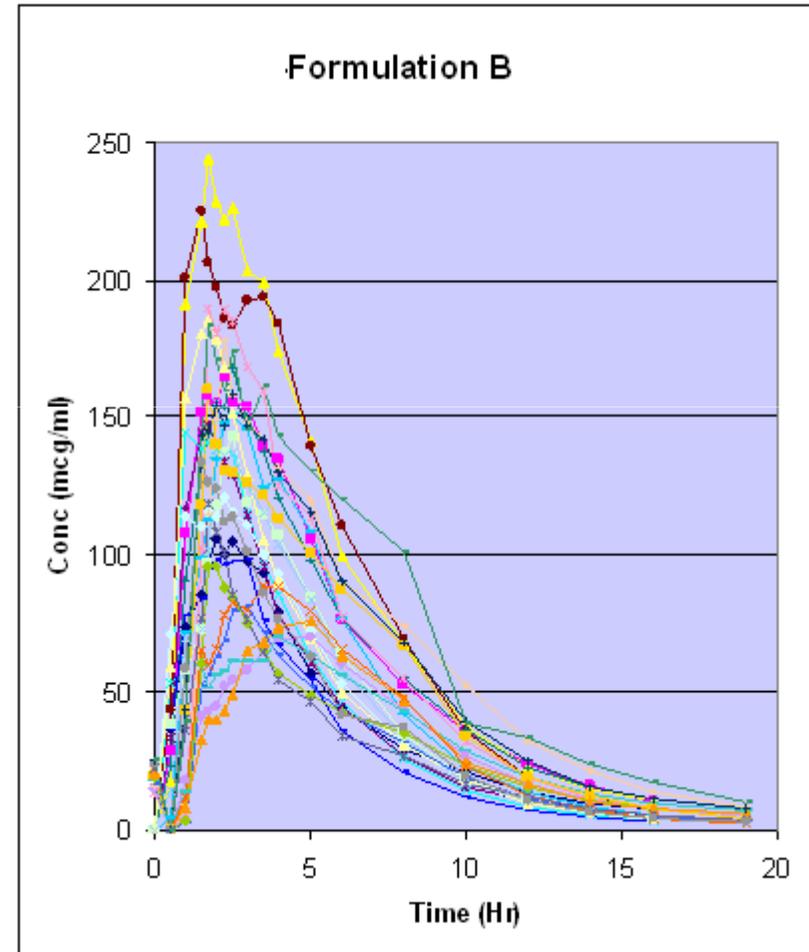
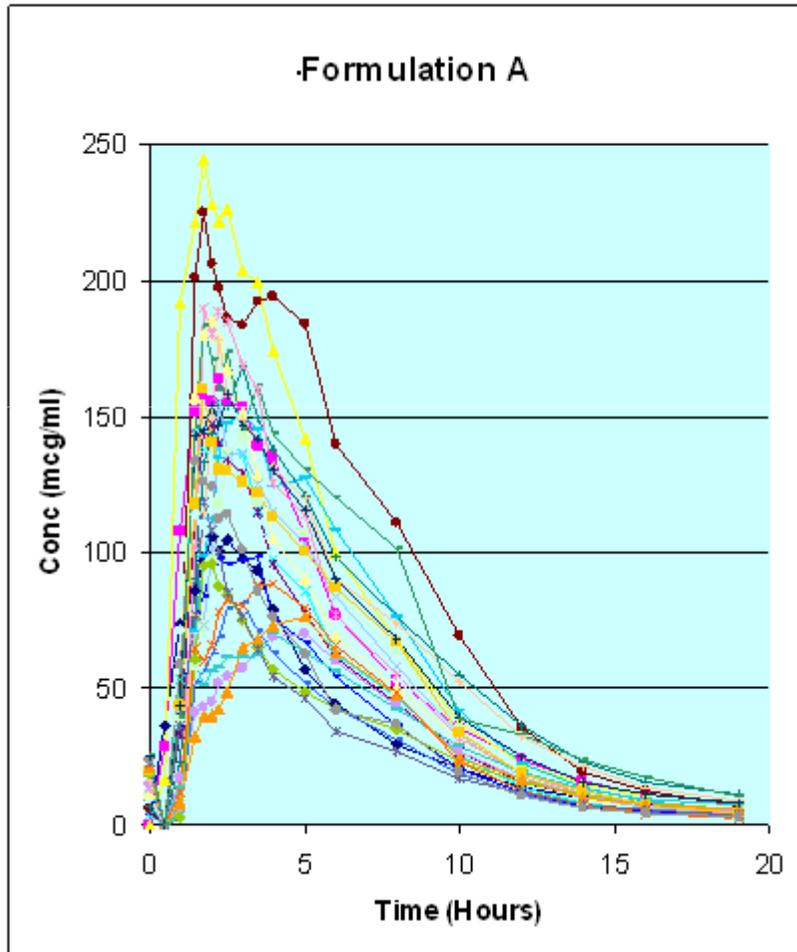
# La bioequivalence



# Etude de bioequivalence



# Résultats



**Table 3: Comparative mean ratio of ln- transformed  $C_{max}$  and ln- transformed  $AUC_{0-12h}$  of clozapine in 18 subjects after administration of Test formulation (T) and Reference formulation (R).**

Subject No.	ln ( $C_{max}$ )			ln ( $AUC_{0-12h}$ )		
	T	R	T/R	T	R	T/R
PHST-01	6.2251	6.1480	1.0125	8.0286	7.8999	1.0163
PHST-02	5.9048	5.8126	1.0159	7.6443	7.6846	0.9948
PHST-03	5.4159	5.4021	1.0026	7.1604	7.1878	0.9962
PHST-04	6.8396	6.9743	0.9807	8.8670	8.9483	0.9909
PHST-05	6.5201	6.4239	1.0150	8.5467	8.4346	1.0133
PHST-06	6.0926	6.2479	0.9752	7.9919	8.2411	0.9698
PHST-07	5.9207	5.8919	1.0049	7.9007	7.8954	1.0007
PHST-08	6.8293	6.7642	1.0096	8.8507	8.8335	1.0019
PHST-09	6.9779	6.9617	1.0023	9.1012	9.1445	0.9953
PHST-10	6.6162	6.5536	1.0095	8.5977	8.5658	1.0037
PHST-11	6.1288	6.0985	1.0050	7.8982	7.9682	0.9912
PHST-12	6.5490	6.3535	1.0308	8.4761	8.4487	1.0032
PHST-13	6.5787	6.4399	1.0216	8.4851	8.4246	1.0072
PHST-14	5.8983	5.9572	0.9901	7.8724	8.0294	0.9804
PHST-15	5.7682	5.8198	0.9911	7.6576	7.5872	1.0093
PHST-16	5.9489	5.9718	0.9962	7.9267	7.9518	0.9968
PHST-17	6.1287	6.2645	0.9783	7.9880	7.9760	1.0015
PHST-18	6.1374	6.0484	1.0147	8.0475	7.8368	1.0269
Mean	6.2489	6.2297	1.0031	8.1689	8.1699	0.9999
SD	0.4239	0.4143	0.0153	0.5021	0.5038	0.0130
90 % CI	6.0751-6.4227	6.0598-6.3995	0.9784-1.0622	7.9630-8.3748	7.9633-8.3764	0.9559-1.0441

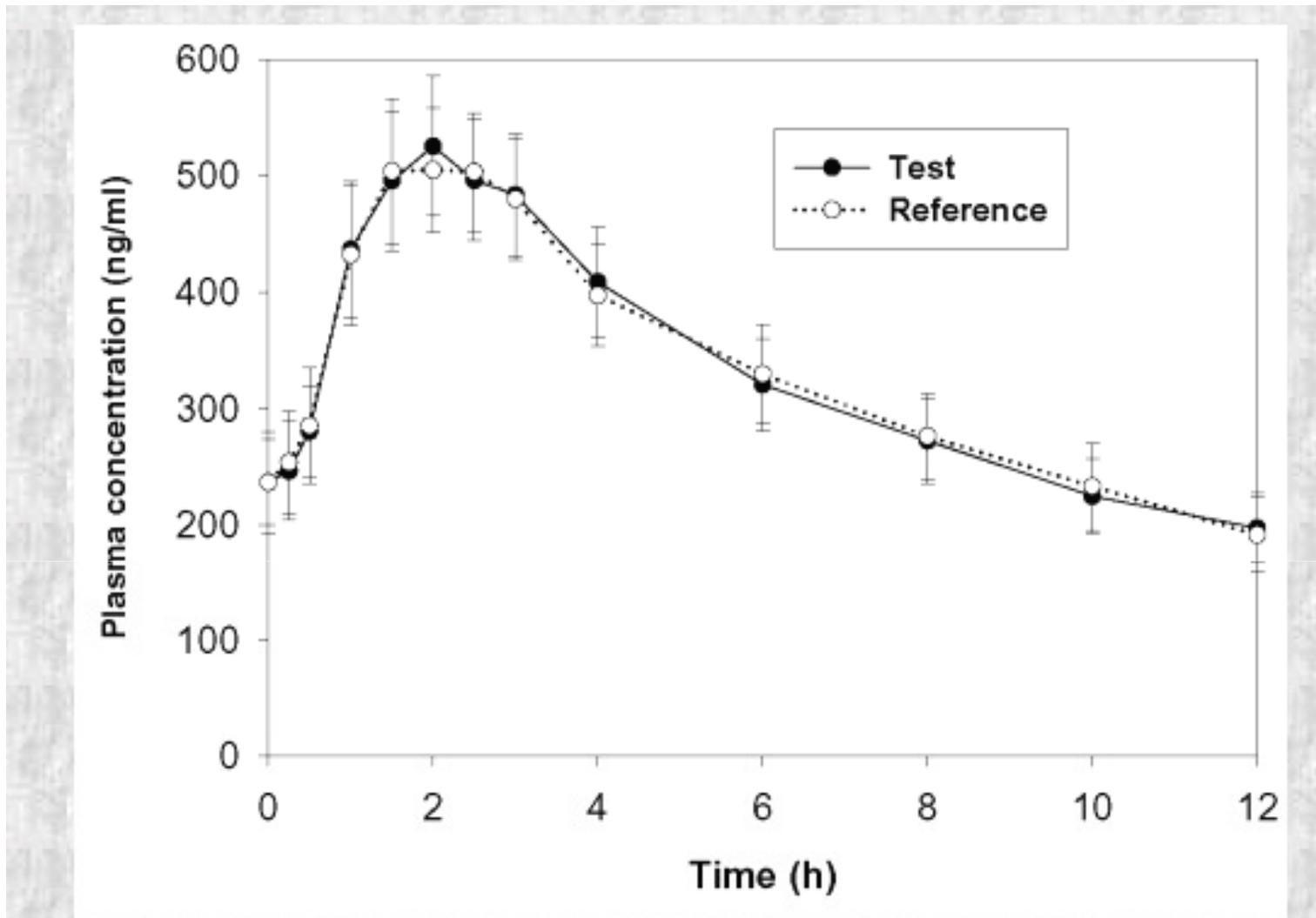


Figure 2: Mean plasma concentration-time profiles of clozapine in 18 subjects after oral administration of either a 100 mg Test or Reference formulation. Y- Bars represent SE values.

# Analyse des résultats

Deux médicaments sont bioéquivalents si les bornes [min,max] de l'intervalle de confiance à 90% (IC90) du ratio, générique versus princeps, de la moyenne géométrique de la SSC et du Cmax sont incluses dans l'intervalle [0,8-1,25]



Les bornes s'appliquent à l'IC90 du ratio et non directement au ratio des moyennes !

test      Référence

Table 3: Comparative mean ratio of ln- transformed  $C_{max}$  and ln- transformed  $AUC_{0-12h}$  of clozapine in 18 subjects after administration of Test formulation (T) and Reference formulation (R)

Subject No.	ln ( $C_{max}$ )			ln ( $AUC_{0-12h}$ )		
	T	R	T/R	T	R	T/R
PHST-01	6.2251	6.1480	1.0125	8.0286	7.8999	1.0163
PHST-02	5.9048	5.8126	1.0159	7.6443	7.6846	0.9948
PHST-03	5.4159	5.4021	1.0026	7.1604	7.1878	0.9962
PHST-04	6.8396	6.9743	0.9807	8.8670	8.9483	0.9909
PHST-05	6.5201	6.4239	1.0150	8.5467	8.4346	1.0133
PHST-06	6.0926	6.2479	0.9752	7.9919	8.2411	0.9698
PHST-07	5.9207	5.8919	1.0049	7.9007	7.8954	1.0007
PHST-08	6.8293	6.7642	1.0096	8.8507	8.8335	1.0019
PHST-09	6.9779	6.9617	1.0023	9.1012	9.1445	0.9953
PHST-10	6.6162	6.5536	1.0095	8.5977	8.5658	1.0037
PHST-11	6.1288	6.0985	1.0050	7.8982	7.9682	0.9912
PHST-12	6.5490	6.3535	1.0308	8.4761	8.4487	1.0032
PHST-13	6.5787	6.4399	1.0216	8.4851	8.4246	1.0072
PHST-14	5.8983	5.9572	0.9901	7.8724	8.0294	0.9804
PHST-15	5.7682	5.8198	0.9911	7.6576	7.5872	1.0093
PHST-16	5.9489	5.9718	0.9962	7.9267	7.9518	0.9968
PHST-17	6.1287	6.2645	0.9783	7.9880	7.9760	1.0015
PHST-18	6.1374	6.0484	1.0147	8.0475	7.8368	1.0269
Mean	6.2489	6.2297	1.0031	8.1689	8.1699	0.9999
SD	0.4239	0.4143	0.0153	0.5021	0.5038	0.0130
90% CI	6.0751-6.4227	6.0598-6.3995	0.9784-1.0622	7.9630-8.3748	7.9633-8.3764	0.9559-1.0441

ratio

Moyenne

Intervalle de confiance 90%

**Intervalle de confiance =**

**permet d'estimer la «vraie » valeur du paramètre transposé à une population plus large est comprise entre la borne inférieure et la borne supérieure de l'IC 90% de la moyenne estimée (on a 90% de chance que la vraie valeur soit comprise entre ces deux bornes dans la population générale).**

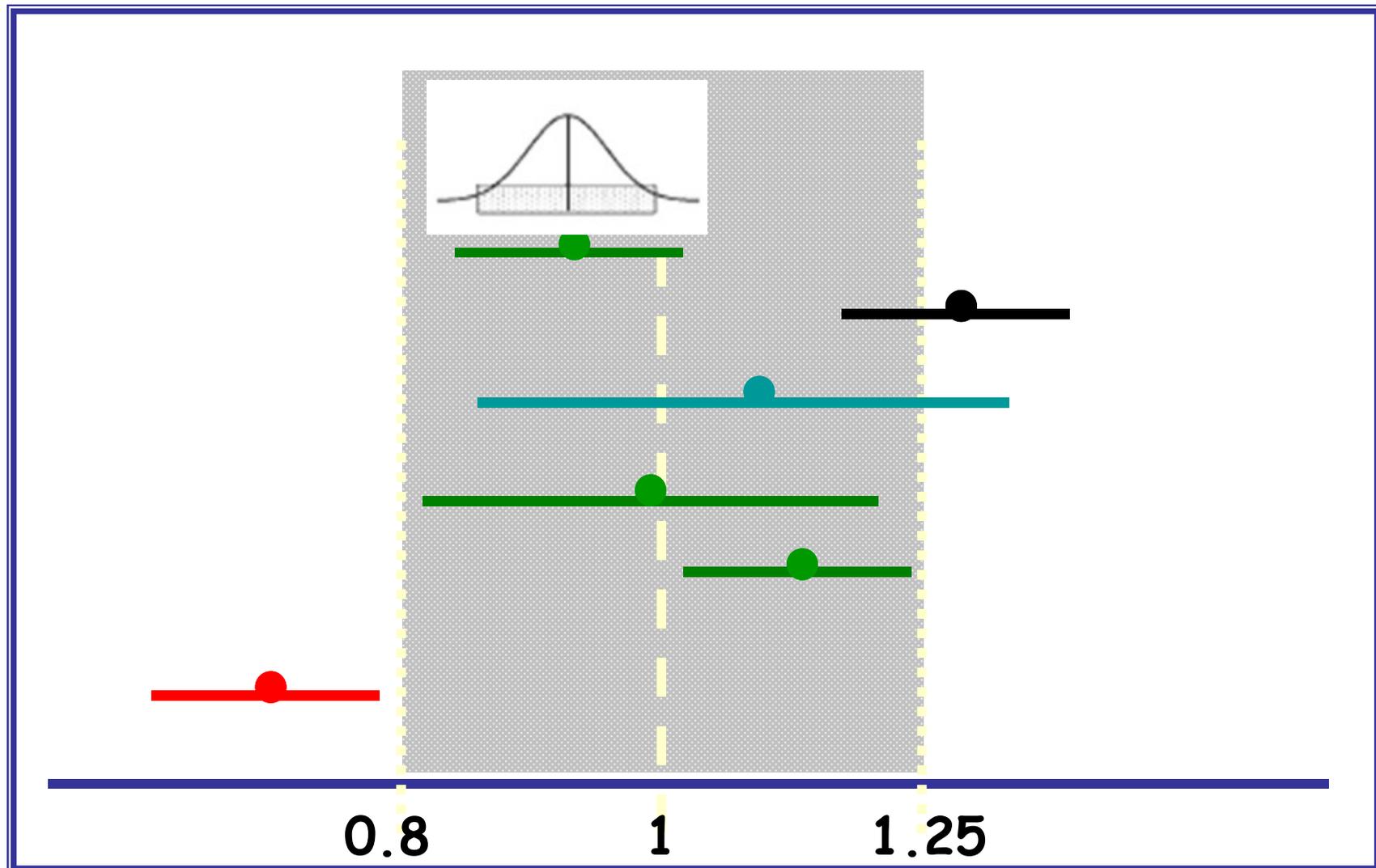
$$I_c = \left[ \bar{x} - t_\alpha \frac{s}{\sqrt{n}} ; \bar{x} + t_\alpha \frac{s}{\sqrt{n}} \right]$$

Formulation de l'intervalle de confiance autour d'une moyenne observée  $\bar{x}$  avec un écart type observé  $s$  sur un échantillon de taille  $n$ .

Moyenne

Intervalle de confiance 90%

PHST-17	0.1287	0.2045	0.9785	1.9880	1.9700	1.0015
PHST-18	6.1374	6.0484	1.0147	8.0475	7.8368	1.0269
Mean	6.2489	6.2297	1.0031	8.1689	8.1699	0.9999
SD	0.4239	0.4143	0.0153	0.5021	0.5038	0.0130
90% CI	6.0751-6.4227	6.0598-6.3995	0.9784-1.0622	7.9630-8.3748	7.9633-8.3764	0.9559-1.0441



# CONCLUSION

**+ ou - 20 %**

- ce n'est pas l'écart de la quantité de principe actif dans le médicament
- ce n'est pas l'écart de la concentration du médicament dans la circulation sanguine
- Ce n'est pas l'écart de l'efficacité

# Mais on peut parler aussi de ...

- des aspect économiques ...
- des intérêts divers ...
- des mentions NS sur les prescriptions...
- des goûts et des couleurs ...
- de Mme A Lergy qui a fait une réaction cutanée avec le générique qui sortait de la même chaine de fabrication que le princeps ...
- des risques de confusion pour les personnes âgées
- des médicaments à marge thérapeutiques étroites
- des contraintes de prises et de l'observance des patients ...



**Merci**

