

# Patients Acteurs!



## MÉDICAMENTS GÉNÉRIQUES : le libre choix du patient

---

Antibiotiques, antihypertenseurs, pilules contraceptives... à ce jour 700 médicaments différents sont disponibles en génériques et obligatoirement proposés par le pharmacien. **Les immunosuppresseurs commercialisés depuis 10 ans sont concernés : leur principe actif tombe dans le domaine public.**

Point de départ honorable, la volonté de l'état de continuer à financer des soins pour toute la population. De là des textes définissant le médicament générique, et le droit donné aux pharmaciens de substituer un princeps à un médicament générique. Toutefois chacun, médecin ou patient, hésite à changer un traitement qui fait ses preuves, à remettre en cause un dosage « laborieux » d'immunosuppresseurs et un équilibre fragile. Alors, faut-il jouer la carte de la confiance sous couvert de citoyenneté, comme le suggère la Sécurité Sociale, faut-il jouer celle de la prudence ? Avant de choisir, mieux vaut s'informer.

**Pour être considéré comme équivalent au princeps** (médicament de référence), le médicament générique doit avoir la même composition qualitative et quantitative en principe actif que le médicament de référence, et doit s'appuyer sur une bioéquivalence avec le princeps.

Ce point est délicat. Les principes actifs ne sont pas systématiquement identiques et leur biodisponibilité peut être différente, le plus souvent en fonction des excipients utilisés.

Aussi une marge est tolérée : l'Agence Européenne du Médicament (EMA) a fixé un intervalle de -20% à +25% entre le médicament générique et le médicament princeps. Cet intervalle est sans danger pour la grande majorité des médicaments. Il peut être sujet à question pour les médicaments sensibles comme les immunosuppresseurs, les médicaments anticancéreux ou liés aux pathologies cardiovasculaires.

## AU HASARD DES RUPTURES DE STOCK...

Première raison : les immunosuppresseurs sont des médicaments « à marge thérapeutique étroite ». Comprendre par là que la dose minimale, garante de l'efficacité et la dose maximale sont très proches. Or un sous-dosage peut entraîner un risque de rejet, un surdosage des effets indésirables dont une néphrotoxicité, un risque accru de cancer, ...

Deuxième raison : les tests requis pour démontrer la bioéquivalence sont réalisés dans des conditions très différentes de la vraie vie. Ils portent sur des personnes :

- saines
- qui ne prennent pas d'autre traitement
- qui absorbent une dose de princeps le jour dit (et non pas sur plusieurs mois)

D'autre part, la concentration dans le sang après 12 heures –élément clé pour équilibrer le traitement immunosuppresseur – n'est pas étudiée. Et aucune bioéquivalence des immunosuppresseurs génériques entre eux n'est démontrée.

Imaginons un transplanté sous immunosuppresseur générique. Au hasard des ruptures de stock ou des changements de fournisseurs de son pharmacien, ou de ses propres déplacements, un transplanté peut se voir délivrer au fil du temps différents immunosuppresseurs génériques. Le premier générique est dans la tranche basse de l'intervalle autorisé de bioéquivalence avec le princeps, et le second dans la tranche haute. Le greffé enchaîne deux traitements possiblement sans bioéquivalence entre eux, avec un grand écart entre les deux molécules, donc fait face à un risque en termes de stabilité thérapeutique.

D'autres éléments sont à prendre en compte. Le changement de médicament (couleur, forme, ...) peut, et ce quelle que soit la pathologie, générer de la confusion. Enfin, un médicament ne se compose pas seulement d'un principe actif. Il comprend d'autres composants, appelés excipients. En matière d'identité, le code de la Santé publique s'est focalisé sur le principe actif. Chaque laboratoire est donc libre d'utiliser les excipients de son choix. Attention, certains excipients sont dits « à effet notoire », comme le lactose ou le saccharose. En cas d'antécédents d'allergie ou au cours de certaines maladies, une lecture attentive des précautions d'emploi s'impose et les conseils du pharmacien sont précieux.

Conclusion : le médicament générique n'est donc pas une copie exacte du médicament de référence. Quoiqu'en disent les pharmaciens, qui ont un engagement contractuel avec l'Etat et un intérêt financier à vendre des médicaments génériques. On a vu ainsi un pharmacien substituer un princeps alors même que le médecin avait écrit la mention « Non substituable » à côté du princeps de l'immunosuppresseur. Qu'on se le dise : si le pharmacien a le droit de substituer, le patient garde le droit de décider.

Le mieux pour le transplanté est donc d'aborder le sujet avec son médecin. De ce dialogue découlera peut-être l'apposition de la mention « non substituable », et de toute façon, la certitude d'avoir fait le bon choix.

## QUESTIONS

### 1. Le pharmacien peut-il imposer un médicament générique ?

Non. Le pharmacien ne peut pas délivrer de générique contre le gré du patient. Il a seulement l'obligation de proposer la substitution.

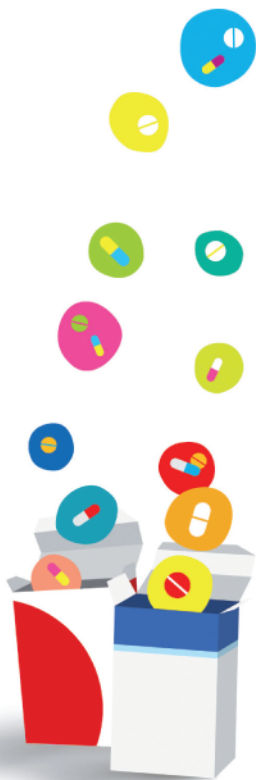
NB : un préparateur en pharmacie n'est pas habilité à effectuer la substitution.

### 2. Le fait de refuser le médicament générique immunosuppresseur proposé par le pharmacien entraîne-t-il des conséquences ?

Le pharmacien peut refuser de pratiquer le tiers-payant, et ce pour tous les médicaments inscrits sur l'ordonnance. La seule conséquence du refus est donc une avance de trésorerie. Le remboursement se fera à 100% quelques jours plus tard après envoi de l'ordonnance à la Sécurité Sociale.

### 3. Préférer les médicaments de référence, est-ce manquer de citoyenneté ?

Être un bon citoyen, c'est se donner toutes les chances de préserver son greffon : diététique, activité physique, observance thérapeutique, choix du traitement le mieux adapté. La dialyse, seul recours en cas de perte de greffon, représente un coût élevé.



« *La communauté médicale s'en réfère souvent au principe de précaution* »

**Docteur Lionel Couzi**

Praticien hospitalier

Service de néphrologie du CHU Bordeaux

L'objectif de tout transplantateur est d'avoir un patient « équilibré », sans effet indésirable de sa thérapie. Aussi, sur le sujet des immunosuppresseurs génériques, la communauté médicale est mal à l'aise. En effet, la médecine fonctionne avec des preuves et dans le cas présent les médecins manquent de données.

Des dizaines de génériques différents d'immunosuppresseurs vont être lancés, leur disponibilité chez les pharmaciens est variable... tout changement d'immunosuppresseurs risque d'entraîner des variations de concentration de principe actif chez le greffé.

Ces variations, sans importance quand la marge thérapeutique est large, peuvent présenter un risque pour les médicaments à marge thérapeutique étroite. Ici elles peuvent modifier l'équilibre thérapeutique du patient. Si nous disposions de données sur la concentration sanguine des molécules à 12h, sur les effets quant à la survie du greffon, nous pourrions décider en connaissance de cause. Entre imprécision et incertitude, la communauté médicale s'en réfère souvent au principe de précaution propre à l'esprit français. Toutefois, le débat ne fait que commencer : le sujet sera à l'ordre du jour des prochaines assises de la Transplantation.

## Lexique

**Biodisponibilité** : la biodisponibilité est la fraction de la dose du médicament administrée qui atteint la circulation générale.

**Bioéquivalence** : deux médicaments contenant la même quantité de substance active sont dits bioéquivalents si pour un même groupe d'individus, leurs effets thérapeutiques sont estimés biologiquement équivalents. L'Agence Européenne du Médicament (EMA) autorise un intervalle -20% - +25% entre le médicament générique et le médicament princeps.

**Excipients** : composants qui donnent au médicament sa couleur, son goût, sa texture. Grâce à eux, le principe actif peut être assimilé par l'organisme.

**Marge thérapeutique étroite** : les médicaments à marge thérapeutique étroite sont ceux pour lesquels la dose minimale efficace est très proche de la dose maximale tolérable par l'organisme. Les immunosuppresseurs font partie des médicaments à marge étroite.

**Princeps** : médicament original de référence.

## Références

**Définition du générique** : article L5121-1 Code de la Santé Publique (loi n° 2002-1487 du 20 décembre 2002 art. 43)

**Droit de substitution accordé aux pharmaciens** : loi de financement de la sécurité sociale pour 1999 (loi n° 98-1194 du 23 décembre 1998)

**Notion de principe actif** : loi du 13 août 2004 portant réforme de l'assurance maladie.

