

LIMITES SCIENTIFIQUES DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DES MÉDICAMENTS GÉNÉRIQUES

SCIENTIFIC LIMITS OF GENERIC DRUGS' MARKETING AUTHORIZATION APPLICATION

Par Christophe HUGNET
(Communication présentée le 20 février 2014)

RÉSUMÉ

Les médicaments génériques ont une place croissante dans l'arsenal thérapeutique vétérinaire. Une ligne directrice européenne définit les modalités de constitution et d'évaluation du dossier d'autorisation de mise sur le marché de ces médicaments. L'exposé des limites scientifiques permettra aux vétérinaires de garder une analyse critique sur l'usage de ces médicaments dans certaines situations particulières telles que les traitements collectifs, l'antibiothérapie ou la substitution.

Mots-clés : médicament générique, bioéquivalence, vétérinaire.

SUMMARY

Generic drugs have an increasing part in the veterinary therapeutic armamentarium. An European guideline defines the methods of constitution and evaluation for marketing authorization application. The presentation of the scientific limits will allow the veterinarians to keep in mind a critical analysis on the use of this medicine in some particular situations such as the collective treatments, the antibiotic treatment or the substitution.

Key words : generic drug, bioequivalence, veterinary.

Les médicaments génériques appartiennent à l'arsenal thérapeutique vétérinaire, et leur nombre croît année après année. Après un rappel de définitions et des outils réglementaires permettant leur évaluation, une mise au point sur les limites scientifiques de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) de ce type de médicament est proposée.

DÉFINITION D'UN MÉDICAMENT GÉNÉRIQUE

Dans la directive sur la conduite des études de bioéquivalence des médicaments vétérinaires (European Medicine Agency (EMA), 2011), se trouvent les bases légales, les définitions et tous les éléments réglementaires permettant d'aborder l'évaluation des médicaments génériques vétérinaires.

Un médicament générique contient la même quantité du (des) même(s) principe(s) actif(s) que le médicament de référence sous la même forme pharmaceutique; cependant, il peut s'agir de sels différents et/ou de différences portant sur la com-

position excipiendaire (colorants, arômes,...). Le médicament générique est administré suivant les mêmes modalités que le princeps : dose, voie, durée...

Par définition, un médicament générique doit répondre à des critères de bioéquivalence par rapport à un produit de référence. Ainsi, des produits sont bioéquivalents si leur biodisponibilité après administration à une même dose selon une même voie est suffisamment similaire pour que leurs effets et leur sécurité soient considérés comme étant essentiellement similaires.

À partir des principes des relations pharmacocinétique / pharmacodynamie (PK/PD), il est alors admis qu'à une dose donnée, on observe un effet (thérapeutique et/ou toxique) donné. Ainsi, après administration à un organisme, dès lors que les deux formulations (générique et princeps) assurent des expositions très voisines au(x) principe(s) actif(s), les effets obtenus sont considérés comme similaires (mais pas identiques).

Les excipients participent à l'absorption, la rémanence voire à l'appétence de la formulation finale.

(1) Clinique Vétérinaire des Lavandes -Quartier Boulagne. BP 54 -26160 LA BEGUDE DE MAZENC.

Les délais d'attente pour les denrées alimentaires peuvent cependant être différents entre un médicament générique et un médicament de référence ; outre les effets sur l'absorption d'une composition différente en excipients, la législation concernant la persistance du principe actif au site d'administration a pu évoluer entre le moment de l'enregistrement du médicament de référence et celui du médicament générique ce qui peut alors conduire à des différences significatives concernant le délai d'attente « viande » par exemple pour un médicament administré par voie intramusculaire.

La directive actuelle sur la bioéquivalence des médicaments vétérinaires (EMA, 2011) considère cependant qu'un médicament générique en solution, quelle que soit sa voie d'administration, doit par définition présenter un délai d'attente identique au princeps. Cette affirmation n'est pas scientifiquement étayée car les définitions de la bioéquivalence et celle d'un délai d'attente sont très différentes. La démonstration d'une bioéquivalence ne garantit pas une sécurité complète pour le consommateur de denrée d'origine animale (Riviere, 2011 ; Lees & Toutain, 2012) ; cela explique que la ligne directrice américaine exige généralement une étude de déplétion tissulaire pour la mise sur le marché d'un générique.

Les médicaments génériques ne sont donc pas des copies strictement identiques au produit de référence.

ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS GÉNÉRIQUES

Les poudres hydrosolubles et les solutions quelles que soient leurs voies d'administration sont exemptées d'études *in vivo* et *in vitro*. Or cette exonération ne permet pas d'envisager le comportement réel des animaux qui seront exposés au médicament générique : l'appétence (explicitement non couverte par la ligne directrice) sera-t-elle réelle ? La solubilité dépendra-t-elle de caractères physico-chimiques de l'eau (dureté) ? La qualité et la nature des aliments utilisés avec le prémélange médicamenteux, les modalités de réalisation de cet aliment médicamenteux (température, interaction avec d'autres composants tels que le calcium par exemple, et c) peuvent elles influencer la biodisponibilité finale des animaux traités ? Toutes ces questions légitimes ne trouvent pas de réponse dans cette ligne directrice sur les médicaments génériques (Hunter *et al.*, 2012).

Certains comprimés à dissolution rapide sont également exemptés d'études *in vivo* mais le laboratoire doit alors démontrer que leur profil de dissolution est similaire à celui du médicament princeps, et ce à 3 pH différents proches des pH gastriques physiologiques de l'espèce cible.

Pour toutes les autres formes galéniques et types de présentation (suspension par exemple), les médicaments génériques doivent faire l'objet d'étude de bioéquivalence *in vivo*, après administration d'une dose thérapeutique unique chez des sujets sains. Ces études ne sont pas des

études d'efficacité, de tolérance ou de toxicité : il s'agit d'études pharmacocinétiques.

Les paramètres pharmacocinétiques étudiés sont la concentration maximale plasmatique (C_{max}) ainsi que la surface (ou aire) sous la courbe (dénommée AUC par les anglosaxons) (*figure 1*). Le moment d'atteinte de cette concentration maximale (T_{max}) n'est plus pris en compte dans la nouvelle ligne directrice sur la bioéquivalence des médicaments vétérinaires.

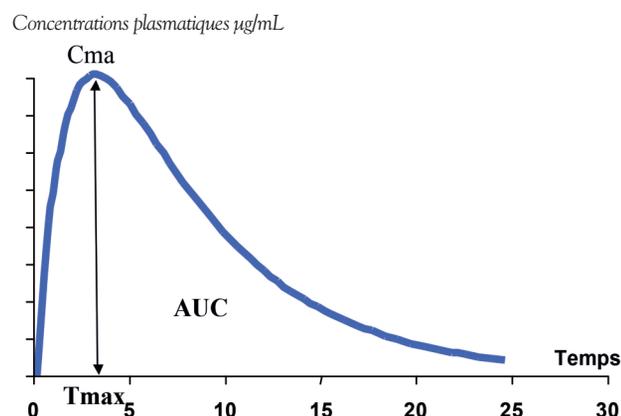


Figure 1 : Mesure des paramètres pharmacocinétiques.

Plusieurs types de bioéquivalence existent : actuellement, la seule bioéquivalence qui soit réglementairement à démontrer, pour les médicaments vétérinaires (mais aussi pour l'homme) est la **bioéquivalence moyenne**, ce qui garantit au prescripteur que la moyenne des paramètres pharmacocinétiques des deux formulations (générique et de référence) sont similaires, mais pas identiques.

Il existe en fait trois types de bioéquivalence : la **bioéquivalence moyenne**, la **bioéquivalence de population** et la **bioéquivalence individuelle** (Toutain, 2008). Ces trois types de bioéquivalence correspondent à des exigences croissantes en terme de similarité (*figure 2*).

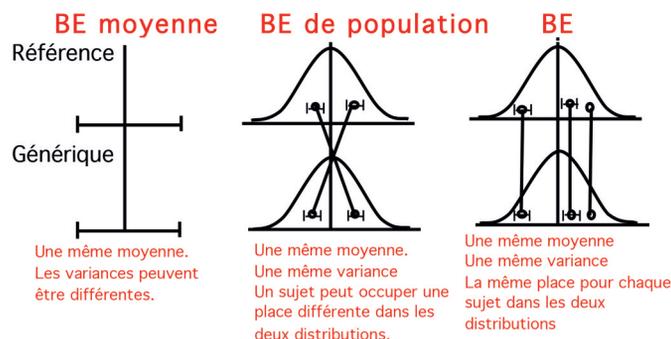


Figure 2 : Distribution des paramètres mesurés (C_{max} et AUC) et différents types de bioéquivalence (population étudiée en ordonnées, C_{max} ou AUC en abscisses) (Toutain, 2008).

La bioéquivalence moyenne

Elle se caractérise par une moyenne similaire pour les paramètres pharmacocinétiques mesurés entre le produit de référence et le produit générique, mais avec des distributions et variances qui peuvent être différentes.

En pratique, cela veut dire que l'on accepte de déclarer comme bioéquivalent un générique qui pourrait conduire à une grande variabilité inter-individuelle que le princeps (ou vice versa) ; concrètement une bioéquivalence moyenne peut être démontrée alors que les formulations ne sont pas bioéquivalentes pour de nombreux sujets constituant la moyenne. Ainsi, un traitement collectif avec des formulations qui diffèrent dans leur appétence peuvent présenter une même moyenne alors que par exemple pour le produit le moins appétent, les animaux sous-exposés sont compensés par les animaux surexposés.

Il s'agit actuellement de la seule bioéquivalence évaluée tant pour le médicament humain que pour le médicament vétérinaire.

Les génériques doivent répondre à des critères de bioéquivalence moyenne, pour les paramètres C_{max} et AUC, avec un risque statistique inférieur à 5% de conclure à une bioéquivalence alors qu'elle n'existe pas. Cela revient à démontrer que l'intervalle de confiance 90% du rapport des AUC des formulations testées (et non le rapport lui-même) est complètement compris entre 0.8 et 1.25 (ou entre 80 et 125%).

Cet intervalle a priori d'équivalence a été fixé par voie réglementaire. La directive permet d'étendre ces marges de 70% à 143% pour C_{max} dès lors que le principe actif présente un index thérapeutique large.

Que deux génériques soient bioéquivalents à même produit de référence ne garantit pas que ces deux génériques soient bioéquivalents entre eux. Avec la multiplication des génériques, il est inéluctable que des substitutions se feront entre génériques qui ne seront pas bioéquivalents ; pour documenter ce problème, il conviendrait que les Autorités Réglementaires procèdent à des méta-analyses à partir de différents dossiers en leur possession pour vérifier ce point.

Ainsi, pour un individu traité, le recours successif à deux génériques d'un même princeps dont l'intervalle de confiance 90% du rapport des moyennes se trouve dans la partie basse de l'intervalle (0,7) pour le générique 1 et dans la partie haute (1,43) pour le deuxième générique, conduira à une exposition double d'un générique à l'autre !

La bioéquivalence de population

Elle est caractérisée par une même moyenne pour les paramètres mesurés et une même variance. Il s'agit de la bioéquivalence qui pourrait (devrait ?), a minima, être exigée pour les traitements collectifs pour lesquels un risque de résistance induit par une sous-exposition et d'échec thérapeutique serait à redouter (cas des antibiotiques utilisés en élevage hors-sols par exemple).

En effet, des simulations statistiques (Simulation Monte Carlo) montrent que jusqu'à 50 % des individus d'une population étudiée peuvent être en dehors des intervalles de valeurs admises pour le C_{max} et l'AUC, alors que les moyennes répondent aux critères réglementaires de bioéquivalence moyenne (Toutain, 2008). Si à cette évaluation, on intègre un paramètre d'efficacité telle qu'une CMI, nous pourrions atteindre des taux d'animaux en sous-exposition encore plus importants (figure 3).

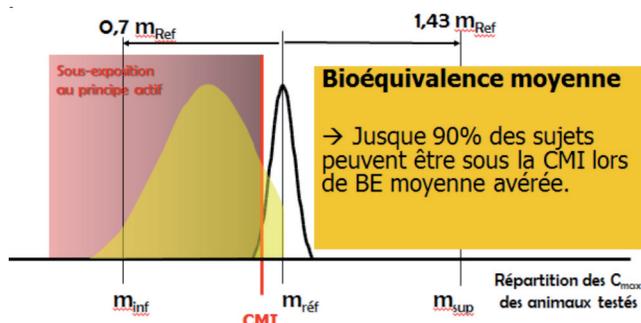


Figure 3 : Exemple d'une courbe possible de la répartition des C_{max} entre une générique et un princeps, lors de bioéquivalence moyenne avérée (exigence réglementaire).

Ainsi, les traitements collectifs à base d'antibiotique ou d'antiparasitaire systémique à l'aide de médicaments génériques pourraient conduire à une sous-exposition thérapeutique d'une partie plus ou moins importante du cheptel traité si leur variance intra-individuelle est plus grande que celle du princeps. Cette situation pourrait théoriquement favoriser des échecs thérapeutiques (Genghi *et al.*, 2008) ou l'émergence de résistance aux antibiotiques ou aux antiparasitaires employés.

La bioéquivalence individuelle

Elle est définie par une même moyenne, une même variance et une même place pour chaque individu dans les distributions du produit de référence et du générique. En pratique, une bioéquivalence individuelle consiste à montrer que les expositions (AUC pour l'exposition moyenne et C_{max} pour l'exposition maximale) des deux formulations tombent bien dans les fenêtres thérapeutiques individuelles.

Le droit de substitution d'un médicament de référence par un médicament générique chez un sujet en cours de traitement est alors justifié tant en terme d'efficacité que de tolérance. Ce type de bioéquivalence devrait être exigé particulièrement pour les principes actifs à marge thérapeutique étroite (digitaliques, anti-convulsivants, ciclosporine...).

Il s'agit de la seule bioéquivalence qui justifierait scientifiquement le droit de substitution actuellement instauré pour le médicament humain (sur des bases législatives), mais sa démonstration est plus compliquée que celle de la bioéquivalence moyenne.

QUALITÉ INTRINSÈQUE DES CONSTITUANTS

Récemment, des études conduites sur des médicaments antibiotiques utilisés en médecine humaine ont démontré que des médicaments génériques remplissant toutes les conditions réglementaires de bioéquivalence ne présentaient pas une équivalence thérapeutique (Agudelo *et al.*, 2014 ; Brink *et al.* 2014). Parmi les raisons identifiées, la teneur élevée en impuretés et autres co-produits de fabrication ou de dégradation du principe actif ce qui entraînerait un défaut d'efficacité notamment lorsqu'un produit de la fermentation se comporte comme un antagoniste du principe actif. Parmi les molécules concernées, se trouvent les substances issues de processus de fermentation (antibiotiques polypeptiques cycliques tels que la colistine ou des macrolides tels que l'azithromycine).

Cette problématique pourrait être rencontrée pour certains médicaments vétérinaires tels que les macrolides, la colistine ou encore les endectocides (qui sont des macrolides) si la qualité pharmaceutiques des principes actifs n'est pas assurée.

A minima des études *in vitro* devraient être fournies dans le dossier d'AMM pour vérifier à la fois la teneur en composants actifs et impuretés, mais également l'efficacité sur souche bactérienne de la préparation finale.

CONCLUSION

Par principe, un médicament générique doit avoir le même résumé des caractéristiques du produit (RCP) et donc la même notice que le médicament princeps. Cependant, réglementairement, il est possible d'enregistrer un médicament générique avec moins d'espèce de destination que le princeps dès lors que

le laboratoire ne fournit que des études de bioéquivalence pour certaines espèces, économiquement majeures.

Depuis quelques années, peuvent arriver sur le marché français des médicaments génériques dont le princeps n'est pas commercialisé en France (voire même a été refusé auparavant pour des critères de sécurité ou d'efficacité jugées insuffisantes par exemple), puisque le princeps est commercialisé dans l'un des 28 pays de l'union européenne...

Des modifications des directives européennes d'évaluations des médicaments génériques vétérinaires seraient souhaitables afin de tenir compte de certaines particularités thérapeutiques de la médecine vétérinaire : traitements collectifs et systématiques par des endectocides ou des antibiotiques en élevage industriel par exemple.

De même, alors qu'en thérapeutique humaine, les dosages sériques ou plasmatiques de principes actifs à marge thérapeutique étroite sont couramment pratiqués, en médecine vétérinaire individuelle (pratique canine, féline ou équine), il en est tout autrement. La substitution par un générique en cours de traitement d'un sujet épileptique stabilisé par un anticonvulsivant, ou d'un insuffisant cardiaque traité efficacement par un médicament de référence par exemple ne serait pas judicieuse.

Retenons que l'usage des médicaments génériques devrait se faire selon le principe de la primo-prescription, mais jamais en substitution, en particulier pour les principes actifs à marges thérapeutiques étroites.

Enfin, il serait souhaitable que des mesures visant à contrôler les taux acceptables d'impuretés et autres produits interférant avec l'activité antibactérienne ou antiparasitaire de certaines substances polycycliques par exemple soient définies.

REMERCIEMENTS

Pr Pierre-Louis Toutain

BIBLIOGRAPHIE

- Agudelo M, Rodriguez CA, Pelaez CA, Vesga O. Even apparently chemical deviations among bioequivalence generic antibiotics can lead to therapeutic nonequivalence : the case of meropenem. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014; 58(2) : 1005-18. DOI: 10.1128/AAC.00350-13
- Brink A.J., Richards G.A., Colombo G., Bortolotti F., Colombo P., Jehl F. Multicomponent antibiotic substances produced by fermentation : Implications for regulatory authorities, critically ill patients and generics. *Intern J Antimicrob Agents.* 2014; 43 : 1-6.
- EMA. Guideline on the conduct of bioequivalence studies for veterinary medicinal products. 2011. Disponible sur : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/04/WC500105372.pdf (consulté le 01 février 2014).
- Genchi C, Alvinerie M, Forbes A, Bonfanti M, Genchi M, Vandoni S et al. Comparative evaluation of two ivermectin injectable formulations against psoroptic mange in feedlot cattle. *Vet Parasit.* 2008; 158 : 110-16. DOI:10.1016/j.vetpar.2008.08.007.
- Hunter RP, Lees P, Concordet D, Toutain PL. Establishing bioequivalence of veterinary premixes (Type A medicated articles). *J Vet Pharmacol Therap.* 2012; 35 (suppl 1) : 53-63
- Lees P, Toutain PL. The role of pharmacokinetics in veterinary drug residues. *Drug Test Anal.* 2012; 4 (Suppl 1):34-9. DOI: 10.1002/dta.1374.
- Riviere JE. *Comparative Pharmacokinetics: Principles, Techniques and Applications*, 2nd ed. Wiley-Blackwell : Hoboken ; 2011.
- Toutain PL. Bioequivalence : some challenges and issue. EMEA/ CVMP/CMDV, Paris, 2008. Disponible sur : <http://physiologie.envt.fr/spip/spip.php?article94> (consulté le 01 février 2014).