



POINT DE VUE DE LA RÉDACTION



L'invention du "biogénérique" : une autre arme au service du protectionnisme industriel

► L'indication est restée constante sur le résumé des caractéristiques du produit (RCP) jusqu'en 2000 : « *traitement et prévention des carences en vitamine E* » (1à5). Sous le nom de Dermorelle[®], la spécialité a encore, selon son RCP, la même indication (6).

Pourtant, l'avis de la Commission de la transparence, favorable au traitement curatif, mais défavorable à la prévention (a), a conduit à l'inscription de Dermorelle[®] sur la liste des spécialités remboursables à 65 % par la Sécurité sociale, uniquement pour le traitement curatif des carences en vitamine E (6,7).

Quoi qu'il en soit, la *vitamine E* n'a pas d'intérêt thérapeutique démontré en prévention cardiovasculaire (b)(8). Il est regrettable qu'au gré de l'évolution des données administratives d'une AMM, l'actualisation du contenu clinique des RCP semble parfois ne préoccuper personne. Le maintien dans un RCP d'une indication non fondée, même en principe non remboursable, n'est pas sans conséquence financière, au moins pour le patient.

©LRP

a- Cet avis précise : « (...) en ce qui concerne la prévention des carences en vitamine E, le dossier ne contient aucune donnée nous permettant d'évaluer le niveau de service médical rendu (...) » (réf. 6).

b- Pour mémoire, la *vitamine E* n'a pas non plus d'activité clinique spécifique démontrée dans le traitement de la maladie de Parkinson (réf. 9), ni dans le traitement des crampes musculaires (réf. 10).

Extraits de la veille documentaire Prescrire.

1- Direction de la pharmacie et du médicament "Résumé des caractéristiques du produit - Vitamine E DHT Pharma 200 mg" 31 mars 1992 : 2 pages.

2- Agence du médicament "Ampliation d'autorisation de mise sur le marché - Vitamine E DHT Pharma 200 mg" 16 février 1995 : 1 page.

3- Agence du médicament "Ampliation d'autorisation de mise sur le marché - Tocalfa 200 mg" 28 janvier 1999 : 2 pages.

4- Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé "Ampliation d'autorisation de mise sur le marché - Tocalfa 200 mg" 7 juin 2000 : 2 pages.

5- Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé "Ampliation d'autorisation de mise sur le marché - Tocalfa 200 mg" 29 juin 2000 : 2 pages.

6- Commission de la transparence "Avis de la Commission - Dermorelle 200 mg" 7 mars 2001 : 4 pages.

7- "Arrêté du 1^{er} octobre 2001 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux" *Journal Officiel* 7 octobre 2001 : 15800-15801.

8- Prescrire Rédaction "Vitamines C et E : pas d'efficacité cardiovasculaire" *Rev Prescr* 2003 ; **23** (238) : 302.

9- Prescrire Rédaction "sélégiline - Déprényl[®] - avec 6 ans de recul" *Rev Prescr* 2002 ; **22** (227) : 251-254.

10- Prescrire Rédaction "La crampe musculaire essentielle" *Rev Prescr* 2000 ; **20** (206) : 374.

Nous avons décrit dans le dernier numéro 243, d'octobre 2003, comment le principe de la "protection des données" (c'est-à-dire protection des résultats des essais cliniques) est utilisé pour allonger de manière injustifiée l'exclusivité de commercialisation de leurs médicaments princeps par des firmes pharmaceutiques (1).

Voici le deuxième moyen de protectionnisme qu'elles souhaitent renforcer dans la Directive européenne sur le médicament actuellement discutée au Parlement européen : l'utilisation du concept de "biogénérique" (a).

Définition floue. De manière surprenante, on a vu apparaître dans des propositions d'amendements à la Directive européenne en cours d'élaboration, le mot "biogénérique", avec une définition fort vague.

Il ressort de cette "définition" que dans le cas d'un médicament fabriqué par biotechniques, le même médicament (la même substance), fabriqué par un autre procédé de fabrication relevant des biotechniques, ne pourrait pas être considéré comme une copie. La firme désirant le commercialiser ne pourrait pas utiliser l'évaluation clinique du médicament copié. Elle aurait à fournir des essais cliniques et précliniques spécifiques.

Cette exigence est-elle justifiée ? Que peut-on attendre de tels essais ?

Il existe depuis très longtemps en pharmacie des modes de fabrication d'une même substance qui posent des problèmes de reproductibilité, y compris d'un lot à l'autre (extraction à partir de produits naturels, ou fermentation par exemple), ou des problèmes de présence de résidus (fabrication de certains vaccins par exemple).

Pas besoin d'essai clinique ici. Mais l'expérience montre que ce n'est pas en faisant et refaisant des essais cliniques avant autorisation, sur des effectifs et des durées nécessairement limités, que l'on peut démontrer la totale similitude entre deux médicaments contenant la même substance mais issus de modes de fabrication particuliers, ni déceler d'éventuelles différences entre ces médicaments. On aboutit toujours aux mêmes résultats : les deux médicaments ont des balances

bénéfices-risques du même ordre, et on peut les utiliser aux mêmes fins.

Les différences éventuelles, liées au mode de fabrication, ne peuvent apparaître qu'après une longue utilisation, chez un grand nombre de patients. Ainsi, par exemple, on s'interroge aujourd'hui sur un éventuel lien de causalité entre le mode de fabrication des différentes époïétines et des effets indésirables rares à type d'érythroblastopénies (2), mais un essai clinique complémentaire de petite dimension n'apporterait rien de pertinent.

En l'état des connaissances, obliger les fabricants de génériques de médicaments fabriqués par biotechniques, à réaliser de nouveaux essais cliniques faussement rassurants, ne servirait qu'à protéger les fabricants de médicaments princeps. Cela impliquerait l'inclusion, éthiquement contestable, de patients auxquels on ne proposerait aucune perspective de progrès thérapeutique, et l'investissement de ressources humaines et financières importantes pour des résultats non pertinents.

Pharmacovigilance active. Il serait plus utile de mettre en œuvre une surveillance accrue des effets indésirables des médicaments (génériques et princeps), après leur mise sur le marché, pour mieux connaître ces effets, montrer s'il existe des spécificités liées au mode de fabrication, et mieux en protéger les patients. Une pharmacovigilance prospective, active et non attentiste, aiderait à savoir s'il y a lieu de distinguer des catégories de médicaments génériques susceptibles de nécessiter une évaluation particulière, du simple fait de leur mode de fabrication. Il n'existe pas aujourd'hui de données solides sur ce sujet.

Il est en tout cas prématuré de légiférer sans connaissance scientifique solide.

La revue Prescrire

a- Dans le prochain numéro, de décembre 2003, nous traiterons d'un troisième moyen : la protection des données après transformation d'un médicament de prescription en médicament d'automédication (alias "switch").

1- Prescrire Rédaction "Protection des données" : une arme industrielle antigénéralistes" *Rev Prescr* 2003 ; **23** (243) : 666.

2- Prescrire Rédaction "Érythroblastopénies sous époétine (suite)" *Rev Prescr* 2003 ; **23** (236) : 111.