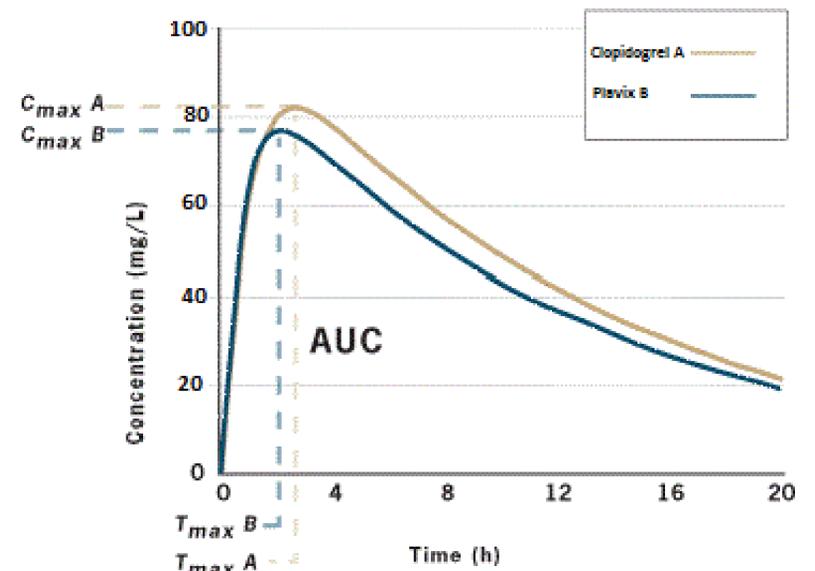


Evaluation quantitative de la variabilité des concentrations en médicament : quelle part pour les génériques ?

Cazaubon Y¹, Pont E¹, Raymond F¹, Maire P¹, Ducher M¹, Bourguignon L¹
¹ Pharmacie, Hospices Civils de Lyon – Hôpital Antoine Charial, Francheville

INTRODUCTION

- ✓ L'efficacité des génériques, comparativement au princeps, est encore parfois remise en question dans le grand public.
- ✓ L'existence d'une différence potentielle en terme de concentrations sanguines entre génériques et princeps, formalisée par la **notion de bioéquivalence**, fait partie des arguments avancés.
- ✓ Les autres sources de variabilité des concentrations sanguines (physiologique, pharmacocinétique, observance...) ne sont jamais considérées dans ce débat.



Rappel normes de bioéquivalence:

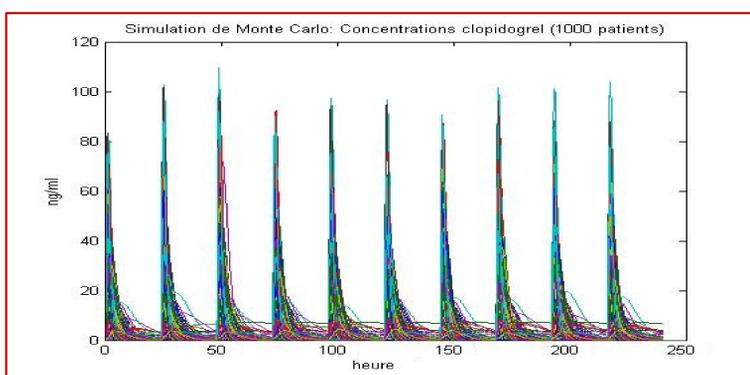
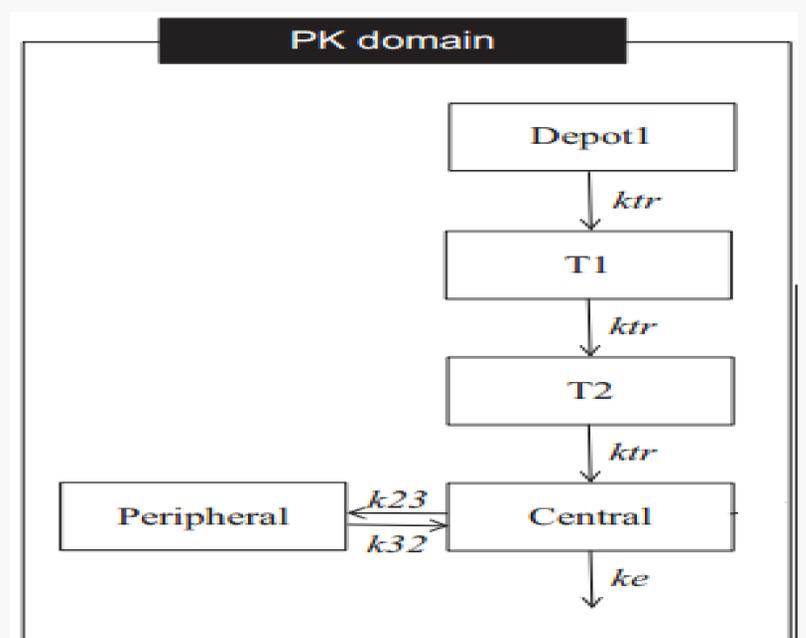
Deux médicaments sont bio-équivalents si les bornes [min, max] de l'intervalle de confiance à 90 % (IC 90) du *ratio* générique *versus* princeps calculées pour la **surface sous la courbe (AUC)** et pour la **concentration plasmatique maximale (Cmax)** sont incluses dans l'intervalle [- 20 %, + 25 %]

OBJECTIFS

Comparaison de la **variabilité interindividuelle** attendue dans une cohorte de patients traités par **clopidogrel** à celle acceptable entre le princeps et un générique.

MATERIEL & METHODES

- Utilisation d'un **modèle pharmacocinétique (PK)** bibliographique → Estimation des concentrations sanguines en clopidogrel (Dose standard administrée: 75mg)
- **Quatre sources de variabilité** introduites:
 - **physiologique** (variation de la clairance de la créatinine)
 - **PK** (variation des paramètres : Ke, K23, K32, Vd)
 - **Observance**
 - **Dosage des comprimés** (variation entre deux lots)
- Utilisation du logiciel Matlab® → **Simulations de Monte Carlo** et **chaîne de Markov**: Estimation des **Cmax** et de l'**AUC** pour 1000 patients virtuels.
- La variabilité interindividuelle totale a été comparée à celle acceptable entre princeps et générique



RESULTATS

- ❑ La **variabilité maximale acceptable** entre princeps et générique a été calculée à **15% (Coefficient de variation)**.
- ❑ Les **coefficients de variabilité** du Cmax et de l'AUC, liés à la variabilité interindividuelle, sont respectivement de **62.66%** et **75.44%** → soit **4.18** et **5 fois plus** que la variabilité maximale acceptable entre princeps et générique

CONCLUSION

Si l'utilisation de génériques peut parfois poser problème (excipients différents), la variabilité des concentrations sanguines en médicament liée aux différences entre princeps et générique apparaît comme **négligeable** au regard des autres sources de variabilité.