

Plavix° (clopidogrel) et ses génériques : parfait exemple de confusion réglementaire, au profit de qui ?



On définit un générique comme un médicament copie du princeps, ayant la même composition qualitative et quantitative en principe actif et dont les excipients peuvent différer. Tout médicament princeps dont le brevet tombe dans le domaine public peut être génériqué et substitué. Avec Plavix°, il semblerait que la procédure soit différente puisque l'indication du *clopidogrel* dans le traitement du « syndrome coronarien aigu (ST- ou ST+) » est brevetée et applicable uniquement à certains génériques.

Quelques rappels sur le groupe générique du clopidogrel : création (le 23/9/2009) du groupe générique *clopidogrel (hydrogénate sulfate)* équivalent à *clopidogrel 75 mg* (Plavix° 75 mg) (1) ;
– inscription d'un premier générique dit « auto-générique » par la firme pharmaceutique titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) du princeps Plavix° : Clopidogrel Winthrop° 75 mg, Sanofi Pharma Bristol-Myers Squibb SNC. Les indications du Plavix° et Clopidogrel Winthrop° mentionnées sur le résumé des caractéristiques du produit (RCP) disponible sur le site de l'EMA (European medicines agency) sont identiques (2) ;
– la lecture du RCP d'autres génériques met en évidence une hétérogénéité des indications puisque en dehors de l'auto-générique, quelques génériques comme le Clopidogrel Ratiopharm° Gmbh possèdent l'intégralité des indications du Plavix° alors que d'autres tels que Clopidogrel Sandoz° ne mentionnent pas l'indication sous brevet (2) !

L'explication fournie par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afsaps) sur la justification des indications hétérogènes entre les différents génériques ne permet pas de répondre de manière pertinente et scientifique à la question (3) :

« Un génériqueur commercialisant son produit avec l'ensemble des indications du Plavix° s'exposerait à des poursuites judiciaires. Pour cette raison, toutes les spécialités génériques commercialisées ont des indications restreintes et les laboratoires ont demandé à l'Afsaps de supprimer l'indication brevetée du RCP (en application de l'article R5121-29-2 du CSP). Cependant, une différence tenant en l'occurrence aux

indications thérapeutiques des spécialités concernées ne saurait ipso facto exclure que des médicaments puissent être regardés comme étant des spécialités génériques de la spécialité de référence Plavix°. Par conséquent, le pharmacien pourra délivrer par substitution à la spécialité prescrite, et à condition que le prescripteur n'ait pas expressément exclu cette possibilité, pour des raisons particulières tenant au patient, une spécialité du même groupe générique. Une indication thérapeutique supplémentaire du princeps ne fait pas obstacle à l'exercice du droit de substitution ».

Comment le praticien du terrain peut-il dégager une information pertinente pour sa pratique d'autant plus que certains spécialistes recommandent haut et fort (sans mentionner dans leur texte leurs conflits d'intérêts), la prescription du Plavix° princeps par manque d'études sur les génériques ? En effet, ils argumentent que les essais de bioéquivalence des génériques de Plavix° ne reposent que sur les études chez le volontaire sain et que l'utilisation d'un sel différent peut influencer la biodisponibilité (4). Il faut souligner que les génériques du Plavix° suivent la même procédure que les autres groupes de médicaments génériques, à savoir la non-exigence d'études de bioéquivalence chez le malade et la considération de bioéquivalence de différents sels d'un même principe actif sauf démonstration de preuves contraires.

Cet évènement n'est en fait que la suite logique d'une longue bataille débutée depuis 2006 par Sanofi-Aventis. Rappelons quelques faits marquants relevés dans la presse :

– 2006 : « Un juge américain a ordonné l'arrêt des ventes d'un générique du Plavix° aux USA [...] » ;

– 2009 : « Limiter les pertes et la baisse de cotation en distribuant son propre générique du Plavix°, c'est la toute nouvelle stratégie imaginée par le laboratoire français Sanofi. Avec près de 3 milliards d'euros générés chaque année, Plavix° est un blockbuster, le 4^e médicament le plus vendu dans le monde [...] » ;

– 26 mars 2010 : « Rappel des lots de médicaments génériques du clopidogrel pour vices de fabrication (site de production à Visakhapatnam en Inde) par l'Agence Européenne du Médicament dont Acino détient la licence. Le titre du fabricant bâlois de médicaments génériques s'est effondré vendredi à la Bourse suisse (clôture en baisse de 5,86 % par rapport à la veille, après avoir perdu plus de 8 % en ouverture de séance [...] ».

Notre seule réponse consiste à rappeler que l'efficacité d'un médicament s'explique par le principe actif, et non par le nom de fantaisie marqué sur la boîte. Pour ce médicament comme pour les autres, la seule solution concerne la prescription systématique en DCI, le « vrai nom du médicament » comme le dit élégamment *Prescrire*.

**Haleh Bagheri
Jean-Louis Montastruc
Pharmacologues (31)
Orso Lavezzi
Cardiologue (37)**

1- <http://www.afssaps.fr/Afssaps-media/Publications/Repertoire-des-medicaments-generiques#med>

2- www.emea.europa.eu/htms/human/epar/eparintro.htm

3- Bagheri H et Montastruc JL "Plavix° (clopidogrel) et ses génériques : parfait exemple de confusion réglementaire. Au profit de qui ?" *Bulletin d'information du service de Pharmacologie clinique du Centre hospitalier universitaire de Toulouse* 2010 ; 17 (1) : 7. Site www.bip31.fr

4- Collet JP et coll. "Antiagrégants plaquettaires oraux en pratique quotidienne" *La Lettre du Cardiologue* 2010 ; (431) : 16-22.