

11 mars 2008

Substitution des médicaments antiépileptiques

En 2007, des cas de déséquilibre de la maladie épileptique ont conduit l'Afssaps à mener une évaluation des génériques des médicaments antiépileptiques. Les Commissions nationales de Pharmacovigilance et d'AMM ont été sollicitées dans le cadre de cette évaluation. Elles ont conclu que le lien entre les récurrences de crise d'épilepsie et la prise de médicaments génériques n'a pu être établi. Néanmoins, avant la prescription d'un générique de médicament antiépileptique, l'Afssaps recommande aux professionnels de santé, une information approfondie du patient traité et la nécessité de s'assurer que cette prescription ne suscite pas chez lui d'anxiété particulière.

L'Afssaps a engagé en avril 2007 une démarche d'évaluation des effets de la substitution des médicaments antiépileptiques, en prenant en compte les préoccupations exprimées ces dernières années au sein de la communauté des soignants qui prennent en charge cette maladie chronique. A l'étranger, de nombreuses sociétés savantes ont émis des recommandations. Les positions les plus tranchées ont consisté à recommander soit de ne jamais substituer (Ecosse), soit de ne jamais substituer sans l'accord du médecin traitant (position de 2006 de l'American Association of Neurology). La Ligue Française contre l'Epilepsie a pris en juillet 2007 une position assez proche.

En avril 2007, le comité technique de pharmacovigilance, qui prépare les travaux de la Commission nationale de Pharmacovigilance, a débattu des résultats d'une étude effectuée par le docteur Biraben neurologue au CHU de Rennes, auprès d'un peu plus de 300 membres de l'association des neurologues libéraux de langue française qui ont répondu à un questionnaire sur leur pratique ou leur perception de la substitution. Cette étude faisait ressortir que peu d'entre eux prescrivait eux-mêmes des génériques, que 70% d'entre eux estimaient que la substitution d'un antiépileptique s'était accompagnée d'appels téléphoniques et de signes d'inquiétude de leurs patients, et qu'enfin un tiers des répondants signalaient avoir eu des problèmes lors de la substitution, soit du fait d'une récurrence de crises, soit du fait de l'apparition d'effets indésirables.

La prise en charge de l'épilepsie : un enjeu de santé publique

L'étude de perception effectuée au CHU de Rennes a donné un signal qui invitait à pousser l'analyse, compte tenu de l'enjeu thérapeutique et de santé publique. En effet, l'épilepsie est une maladie chronique qui peut être grave et dont le traitement est donné pendant de longues années. De nombreux facteurs favorisants peuvent provoquer une crise (stress, prise d'alcool, manque de sommeil, non observance du traitement). La survenue d'une seule crise chez des patients contrôlés peut avoir des conséquences importantes.

En France, l'épilepsie touche 400 à 500 000 personnes dont environ deux tiers sont équilibrés par le traitement alors que pour environ un tiers d'entre eux les crises persistent en dépit d'une bonne observance du traitement (épilepsie pharmaco-résistante). Par ailleurs, l'une des particularités de cette maladie est la survenue d'une crise de façon aléatoire ce qui peut constituer une crainte pour certains patients (anxiété anticipatoire). L'anxiété anticipatoire est donc un facteur à prendre en compte dans l'éventuel déclenchement d'une crise.

Les démarches engagées par l'Afssaps

Interrogation de la trentaine d'agences homologues de l'Afssaps en Europe

Il est ressorti de ce questionnaire que sur 18 pays européens ayant effectivement répondu, 8 ont pris des mesures, de nature variable : le Belgique et le Danemark ont rétréci la marge de bio-équivalence ; 3 pays (Espagne, Norvège et Slovaquie) ont encadré la substitution d'antiépileptiques par des génériques, 3 l'ont interdit (Finlande, Slovénie, Suède). Il n'a pas été possible d'obtenir les justifications scientifiques précises de ces mesures, pas plus que des données sur leur impact.

Enquête nationale de pharmacovigilance et principales conclusions

A la suite des discussions en Commission d'AMM et des résultats de l'enquête officielle examinée par la Commission Nationale de Pharmacovigilance le 29 janvier 2008, les conclusions sont les suivantes :

- la responsabilité des médicaments génériques¹ ne peut être affirmée dans la survenue de crises épileptiques observées chez les patients à l'occasion de la substitution d'un médicament antiépileptique. Les données disponibles ne sont pas suffisantes pour apporter la démonstration scientifique d'une relation entre la substitution et le déséquilibre de la maladie épileptique. De plus les données de l'enquête ne permettent pas d'affirmer que les cas rapportés soient liés à un défaut de bioéquivalence des génériques par rapport aux princeps.
- par ailleurs, la variabilité intra et inter individuelle des caractéristiques pharmacocinétiques des médicaments dont celle des médicaments antiépileptiques ne permet pas de remettre en cause les règles d'enregistrement des médicaments génériques d'antiépileptiques.

En conclusion, l'efficacité et la sécurité des médicaments génériques des antiépileptiques n'est pas remise en cause. Les règles d'autorisation de mise sur le marché des génériques d'antiépileptiques restent inchangées, en particulier celles concernant les études de bioéquivalence. Enfin, depuis l'arrivée des médicaments génériques sur le marché, il n'y a pas eu d'augmentation des phénomènes de répétition ou d'aggravation des crises

Recommandations

Compte tenu des caractéristiques de la survenue des crises d'épilepsie et du rôle potentiellement favorisant de situations anxiogènes, un accent est mis sur :

- la nécessité d'un dialogue entre le médecin et le patient sur la possibilité d'une substitution. Il s'agit d'expliquer aux patients ce que sont les médicaments génériques et de vérifier que leur utilisation ne suscite pas d'anxiété particulière. Si le praticien sent persister des réticences ou a fortiori des craintes, il lui est recommandé de faire en sorte d'éviter que la substitution soit pratiquée.
- la nécessité avant toute délivrance par le pharmacien, de vérifier que l'ordonnance ne comporte pas une mention de non-substitution et que la substitution est pleinement acceptée par le patient.

Dans ce contexte, compte tenu des enjeux sanitaires et sociaux d'une maladie qui reste mal maîtrisée dans un tiers des cas, l'Afssaps rappelle aux prescripteurs (neurologues, neuropédiatres et médecins généralistes) qu'ils peuvent s'opposer à la substitution, en mentionnant « non substituable » sur l'ordonnance des patients pour lesquels ils le jugent utile. Ce droit de mentionner « non substituable » sur l'ordonnance peut s'exercer que le médicament prescrit soit un princeps ou un générique.

¹ A cette occasion l'Afssaps rappelle qu'un médicament générique a la même composition qualitative et quantitative en principe actif que le médicament original, et la même forme pharmaceutique. Ces médicaments ne reçoivent une autorisation de mise sur le marché qu'après la démonstration par des études scientifiques appropriées qu'ils présentent une biodisponibilité équivalente à celle de leur princeps, et qu'ils assurent des concentrations plasmatiques similaires. Par ailleurs les conditions de fabrication et de contrôle des médicaments génériques présentent le même niveau de qualité que tous les autres médicaments.