

# Les médicaments génériques

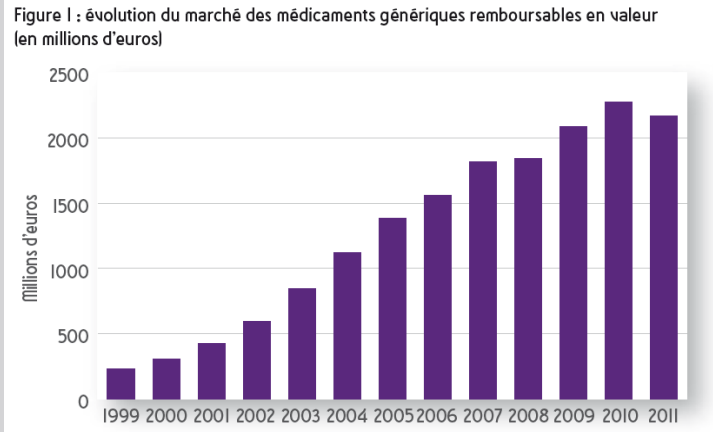
## Mise au point

Judith Cottin  
Service Hospitalo-Universitaire de Pharmacotoxicologie  
Centre Régional de Pharmacovigilance  
Hospices Civils de Lyon

Soirée GLYAL  
21/03/2017

# CONTEXTE

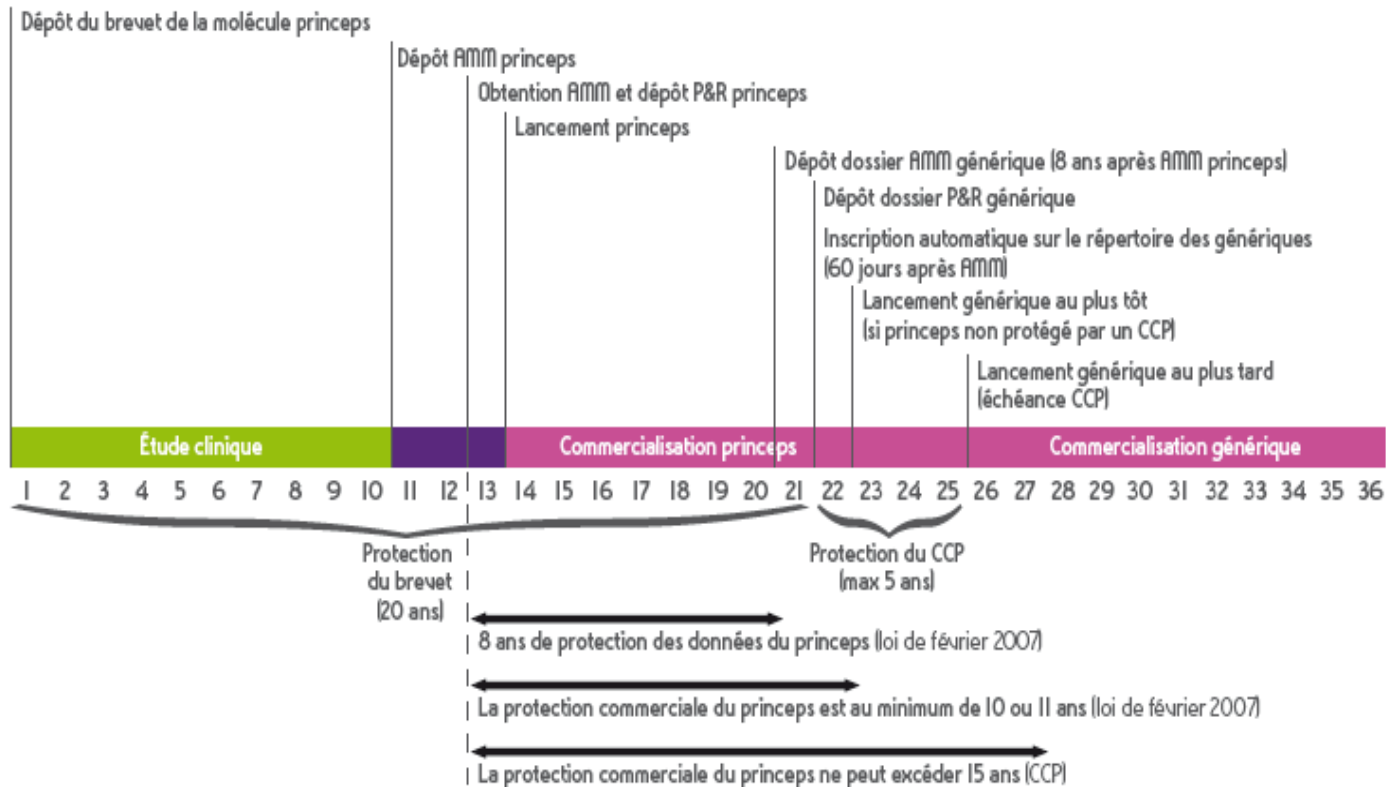
- Régulation des dépenses pharmaceutiques
- 1996 : définition légale du générique dans le Code de la Santé Publique
- 1998 : publication d'un Répertoire
- 1999 : droit de substitution aux pharmaciens
- Développement considérable du marché des génériques en France



**Quid de l'efficacité et de la tolérance ?**

# DEFINITIONS ET GENERALITES

- AMM
- Définition
- Exception française ?



CCP : certificat complémentaire de protection / P&R : prix et remboursement / Source : Mutualité française, observatoire du médicament, 2008

## AMM

Un médicament générique ne peut être commercialisé qu'à l'échéance du brevet qui protège le princeps

Demande d'AMM pour un médicament générique : à partir de 8 ans après l'octroi de l'AMM de référence

# Définition

- Un médicament générique d'une spécialité de référence est un médicament qui a [CSP (art. L. 5121.1-5)]
  - La même composition quantitative et qualitative en principes actifs
  - La même forme pharmaceutique
  - Et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées

**Même qualité de traitement et donc même efficacité thérapeutique**

# Une spécificité française ?

- Normes internationales (OMS)
  - Critères de qualité d'un médicament générique
- Cadre réglementaire français des génériques
  - Transposition en droit français de la directive européenne 2001/83/CE
  - Code communautaire relatif aux médicaments génériques
- 2010
  - France 24% du marché total
  - Autres pays européens 60%

**Moindre qualité ou efficacité, risques pour les patients, frein à l'innovation....**



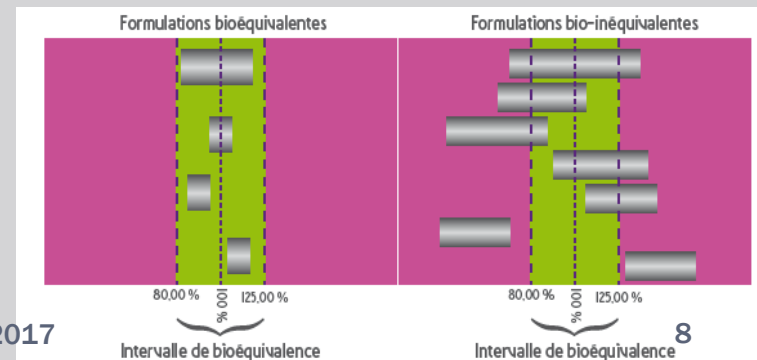
# EVALUATION DES GENERIQUES : PAR RAPPORT AU PRINCEPS

- Preuve de bioéquivalence
- Des différences sans conséquence

# Démonstration de la bioéquivalence

- Comparaison des biodisponibilités
- Biodisponibilité
  - Vitesse et intensité de l'absorption de la substance active par l'organisme
- Tolérance d'écart pour Cmax et aire sous la courbe concentration/temps (AUC)
- Rapport des valeurs moyennes de chaque paramètres de biodisponibilité
- Essais de bioéquivalence
  - Volontaires sains, a jeun, 10<sup>N</sup> de sujets
  - Essai en cross over

**Bioéquivalence si les bornes de l'IC sont incluses dans l'intervalle [80-125 %]**





# Variabilité des excipients

- La composition du générique peut varier par rapport à celle du médicament princeps
  - **Excipients à effets notoires (Répertoire)**
    - ✓ Tolérance du médicament générique
    - ✓ Présents indistinctement dans les médicaments génériques et les médicaments princeps
  - **Pas d'évaluation des différences éventuelles de galénique**
    - ✓ Sirop au gout différent
    - ✓ Forme galénique plus difficile à déglutir
    - ✓ Une pipette aux graduations différentes

# Différents type de génériques

- **Médicaments identiques ou « auto-génériques »**
  - Issus de la même chaîne de fabrication
  - Le conditionnement est différent
- **Médicaments essentiellement similaires**
  - Même forme pharmaceutique
  - Les excipients peuvent différer
- **Médicaments assimilables**
  - Forme pharmaceutique différente
  - Sel de PA différent



# ETUDES DE LA FDA

- Analyse rétrospective conduite par la FDA [[Annals Pharmacother, 2009](#)]
  - 2070 études de bioéquivalence menées entre 1996 et 2007
  - Différence moyenne des AUC = 3,56 % ( $\pm$  2,85 %) et Cmax = 4,35 % ( $\pm$  3,54 %)
  - Dans 98 % des études, la différence de bioéquivalence entre génériques et princeps ne dépassait pas 10 %

**Performance des tests de bioéquivalence**

# Problème des médicaments à marge thérapeutique étroite

- Risque de convulsions, sevrage



- Risque de signes cérébelleux
- IC resserré [90%-111%]
- Attention lors de la substitution ou lors des changements de marchés dans les hôpitaux ou dans les groupement d'officines.

# LES ANTIÉPILEPTIQUES : LA CONTROVERSE

# Antiépileptiques : 1ers signalements

- 1970 : intoxication à la phénytoïne en Australie suite à un changement d'excipient [Br Med J, 1970]
- 1992 : perte d'efficacité de carbamazépine attribuable au générique avec une bio-inéquivalence prouvée [Pharm Res, 1992]
- 19% des patients anglais traités par antiépileptiques (CBZ, PHT, VPA) ont eu un switch vers 1 générique dans les 2 ans et 29% d'entre eux ont présentés des échecs ou des EI [Seizure, 1996]
- 1999 : différences significatives de Cmax et de Tmax avec une forme de carbamazépine à libération immédiate
- Plus d'effets indésirables neuropsychiques et une augmentation de 40% du métabolite actif lors du changement de formulation du Trileptal [J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001]

# Antiépileptiques : 1ers signalements

- Chez les patients épileptiques, retour significatif (*versus* antidépresseurs et hypolipémifiants) au princeps après substitution et chez ceux restant sous lamotrigine générique, augmentation des doses journalières et du nombre de co-médications [[Epilepsia, 2007](#) + [Neurology, 2008](#)]
- Etude cas-témoin rétrospective : risque d'évènement épileptique nécessitant une prise en charge en urgence de 1.8 [1.25-2.63] chez les patients ayant été substitués par un générique dans les 6 mois [[Pharmacotherapy, 2009](#)]
- Etude de cohorte rétrospective : plus d'hospitalisation 1.65 [1.28-2.13], durée de séjour plus longue 1.43 [1.27-1.60] chez les utilisateurs de génériques du topiramate [[Neurology, 2009](#)]
- Les épileptiques traités en unité spécialisée ou aux urgences ont subi plus de switch par les génériques dans les 6 mois précédents que les patients suivis en cabinet OR 1.81 [1.25-2.63]

# Plus récemment ...

- Méta analyse [[Kesselheim, Drugs 2010](#)]
  - 16 essais (9 randomisés et 7 non randomisés) : phénytoïne, CBZ, valproate, lamotrigine
  - Pas de différence entre les G et les P sur le contrôle de l'épilepsie
    - ✓ Essais à court terme
    - ✓ Effectifs faibles
    - ✓ Conçus pour détecter des différences de pharmacocinétique mais pas d'efficacité
  
- Méta analyse [[Tatati, Pharmacotherapy 2012](#)]
  - Pas de différence significative entre P et G en termes de :
    - ✓ Survenue de crise
    - ✓ Recours aux urgences hospitalières
    - ✓ Changement de traitement pour manque d'efficacité, effets indésirables ou modification de la pharmacocinétique.



# La position française

- Augmentation du nombre de notifications d'EI associées aux spécialités génériques d'antiépileptiques (AE)

- Convulsions
- Recrudescence de crises
- Inefficacité



- Communiqué de la Ligue Française Contre l'Épilepsie du 8/07/07

**Mise en place d'une enquête de PV : confirmer ou non un signal relatif à une augmentation d'EI associés aux spécialités génériques**

# Enquête de pharmacovigilance : résultats

- Substitution princeps/générique = facteur associé à la survenue de recrudescence de crises chez les patients épileptiques ?
- Signal pour le VPA et la lamotrigine
  - VPA : influence de variations, même minimales, des concentrations plasmatiques mais absence de signal pour la carbamazépine
  - Lamotrigine : particularité de la substitution chez le patient épileptique ?
- Interprétation de ces données avec prudence car observations génériques peu documentées

# ENQUÊTE DE PHARMACOVIGILANCE : CONCLUSION

- Sécurité des médicaments génériques non remise en cause : données disponibles non suffisantes
- Données ne permettant pas d'affirmer que les cas rapportés soient liés à un défaut de bioéquivalence
- Rôle potentiellement favorisant de situations anxiogènes dans la survenue de crises d'épilepsie
- Recommandations :
  - Prescripteurs :
    - ✓ Expliquer aux patients ce que sont les médicaments génériques
    - ✓ Vérifier que leur utilisation ne suscite pas d'anxiété particulière
  - Pharmaciens
    - ✓ Absence de mention non substituable
    - ✓ Substitution pleinement acceptée par le patient

# ETUDE GENEPI

- **GENeric substitution of antiEPIleptic drugs**
  - Données du SNIRAM sur la période de 2009 à 2011
  - Association entre hospitalisation pour crises d'épilepsie et substitution
  - Molécules cibles : lamotrigine, lévétiracétam, oxcarbazépine, topiramate, acide valproïque, carbamazépine
- **8379 patients (52,7 ans) bien équilibrés hospitalisés pour crises d'épilepsie**
  - Analyse cas-croisée
  - Fréquence de substitution 3 mois avant l'hospitalisation et (période « cas ») et entre 6 et 3 mois avant l'hospitalisation (période témoin)

**Aucune différence de fréquence de substitution pour chacun de ces médicaments**

# LEVOTHYROXINE

# LEVOTHYROXINE

- Commercialisation du générique fin septembre 2009
- Avril 2010 : notifications d'un nombre significatif de perturbations de l'équilibre thyroïdien chez des patients préalablement bien équilibrés
- Mai 2010 : recommandations au prescripteur en cas de changement entre deux spécialités à base de lévothyroxine
- Septembre 2010 : ouverture d'une enquête officielle de pharmacovigilance
  - Objectif : évaluer les risques liés à une substitution entre deux spécialités à base de lévothyroxine
- 1er et 2ème rapports : période du 06.11.2009 au 30.06.2011
  - Décroissance du signal dans le temps pour les génériques
  - Existence d'un taux de notification même pour le princeps

# Données pharmaceutiques : spécifications et stabilité

- Les spécifications autorisées par le dossier d'AMM en dosage sur le produit fini sont les suivantes :
  - Teneur en principe actif dosé à la libération du lot : Princeps : 100-110% du dosage cible / Génériques : 95-105% du dosage cible
  - Stabilité de la teneur en principe actif dans le temps à péremption du produit : Princeps : 90-110% du dosage théorique / Génériques : 95-105% du dosage théorique.
- Confirmation d'une différence de teneur en LT4 entre princeps et génériques.
- Existence possible pour une même spécialité d'une différence significative de teneur en LT4 entre les lots à libération et les lots en fin de durée de vie.
- Explication possible à la survenue de certains cas de déséquilibre thyroïdien
- Spécifications de teneur resserrées à 95-105 % pour toutes les spécialités : maîtrise de la variabilité de teneur en LT4

# IFOSFAMIDE ET EFFETS NEUROLOGIQUES CENTRAUX



# Les différentes spécialités

- 1995 : commercialisation en France HOLOXAN® 2000mg (puis 2003 pour 1000mg)

Forme poudre qui nécessite une reconstitution dans de l'eau ppi

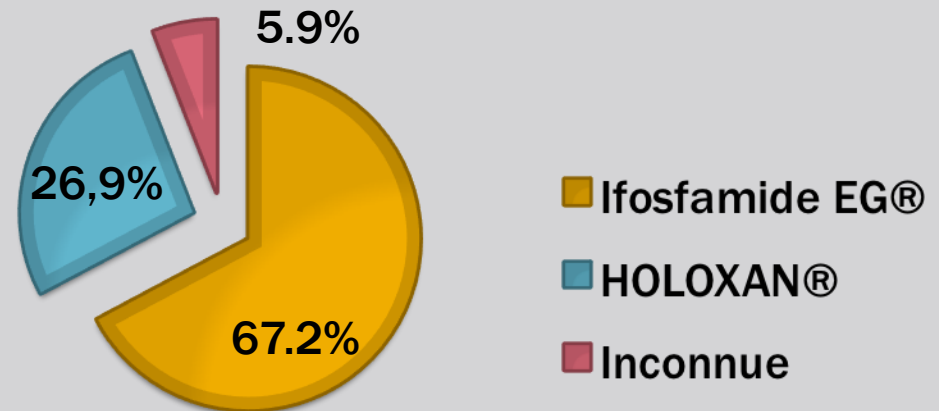
- 2012 : commercialisation en France Ifosfamide EG® (Laboratoires EuroGenerics)

Forme solution pour perfusion prête à l'emploi (40mg/mL)

- 2014 puis 2015 : recrudescence de cas groupés d'encéphalopathie notifiés
- 17/03/2015 : ouverture d'une enquête officielle de pharmacovigilance par l'ANSM

# ENQUÊTE DE PHARMACOVIGILANCE

- Analyse des cas issus de la BNPV
  - **186 cas notifiés avec l'ifosfamide**
  - 94,1% de cas graves
  - Effets neurologiques de grades 3 et 4 dans 88,2% des cas
  - 43,5% des malades avaient moins de 18ans
  - Délai de survenue inférieur à 6h après la fin de la perfusion



**Davantage de cas graves et de cas pédiatriques avec Ifosfamide EG**

# ENQUÊTE DE PHARMACOVIGILANCE

- Enquête en pédiatrie menée par le réseau des CRPV auprès des services d'oncologie et des pharmacies hospitalières des CHU
  - 4 fois plus de cas d'encéphalopathie avec Ifosfamide EG<sup>®</sup> qu'avec la spécialité Holoxan<sup>®</sup>
- Revue des données de qualité pharmaceutique par l'ANSM
  - taux d'impuretés supérieur pour la spécialité Ifosfamide EG<sup>®</sup> (chloroéthylamine)
  - grande variabilité du taux d'impuretés
    - ✓ selon les lots
    - ✓ en fonction du temps, notamment à partir de 6 mois
    - ✓ en fonction de la température.

## Hypothèse évoquée :

Perfusion d'une plus grande quantité de chloroéthylamine, peut engendrer une augmentation de l'incidence et/ou de la gravité des encéphalopathies en particulier chez l'enfant.



INFORMATIONS  
SÉCURITÉ PATIENTS

INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM

## Lettre aux professionnels de santé

Juin 2016

### **Ifosfamide EG 40 mg/ml, solution pour perfusion : réduction de la durée de conservation du médicament à 7 mois et rappel de lots**

*Information destinée aux pharmaciens hospitaliers et aux oncologues*

Madame, Monsieur, Cher Confrère,

En accord avec l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), le Laboratoire EG Labo souhaite vous informer de la réduction de la durée de conservation de la spécialité Ifosfamide EG 40 mg/ml en flacon de 1 g (25ml) et en flacon de 2 g (50ml) à 7 mois à titre conservatoire, à compter du 28 juin 2016.

Les lots commercialisés et non conformes à cette nouvelle durée de conservation feront l'objet d'un rappel de lot à compter de cette même date.

#### Résumé

- L'analyse des données de sécurité a montré une notification d'encéphalopathies plus importante chez l'enfant traité avec cette spécialité après 7 mois de conservation ;
- Dans l'attente d'investigations complémentaires, la durée de conservation de la spécialité Ifosfamide EG 40 mg/ml est réduite à 7 mois à titre conservatoire.

**Enquête en cours suite à ces nouvelles recommandations.  
Résultats attendus pour fin 2017**

# POURQUOI UN BIOSIMILAIRE N'EST PAS UN GÉNÉRIQUE ?

# SPECIFICITÉS DU MÉDICAMENT BIOSIMILAIRE

- Définit par la directive 2004/27/EC
  - Tout médicament biologique de même composition qualitative et quantitative en substance active et de même forme pharmaceutique qu'un médicament biologique de référence
  - Ne remplit pas les conditions prévues pour être regardé comme une spécialité générique
  - Différences liées
    - ✓ La variabilité de la matière première
    - ✓ Procédés de fabrication
  - Nécessite que soit produites des données précliniques et cliniques supplémentaires
  - Mais bénéficie du concept de « développement accéléré »

# LA PHARMACOVIGILANCE EN PRATIQUE

# Particularités de la pharmacovigilance

- Les déclarants sont essentiellement des malades ou des pharmaciens d'officine :
  - Dossiers peu documentés
- Génériques disponibles sur le marché après la fin du brevet :
  - Période correspondant à des taux de notifications plus faibles qu'après le lancement du produit
- Les effets indésirables signalés correspondent :
  - À des cas superposables à ceux du princeps
  - Exceptionnellement, des effets indésirables en rapport avec un excipient à effet notoire
  - À des effets de type nocebo (effets indésirables psychogènes ou inefficacité) provoqués par une hostilité plus ou moins consciente du malade envers la substitution



# Difficultés de la notification spontanée

- Le notificateur ne connaît pas exactement le nom exact de la spécialité (sauf s'il est pharmacien) et attribue la responsabilité de l'effet au médicament qu'il a prescrit, mais pas à celui qui a été réellement pris
- Le malade a des difficultés à mémoriser les DCI et se souvient rarement du nom du laboratoire
- C'est donc pour cela que la majorité des EI sont encore déclarés avec le nom du princeps.
- Le signal éventuel se trouve donc noyé.

**Meilleure traçabilité des génériques avec la généralisation du dossier pharmaceutique ?**

# Conduite à tenir

- Si le patient se plaint d'un effet indésirable :
  - Questionner le patient
    - ✓ Sur la chronologie exacte des troubles (est-ce que les troubles correspondent bien aux dates de consommation du générique ?)
    - ✓ Sur son observance
    - ✓ Essayer de connaître la marque précise du générique ou le nom de la pharmacie qui a délivré le produit
  - Rechercher une éventuelle anxiété anticipatoire (effet nocebo)
  - Lui demander de ramener son ordonnance pour voir ce que le pharmacien a délivré
  - Signaler le cas au Centre de Pharmacovigilance... avec discrimination