

Les médicaments génériques : C'est « presque » automatique



*Dr A.P. Jonville-Béra
Centre Régional de Pharmacovigilance Centre Val de Loire*

QUELQUES PIÈGES POUR LES CLINICIENS

Femme de 65 ans Stagid* 700 mg : 2 cp/j depuis 5 ans
avril 2014 : diarrhées ++ Se plaint du générique délivré par le pharmacien

Au 2^{ème} cas appel du médecin au CRPV

Déclaration 2 cas de diarrhées après substitution Metformine Mylan*

Stagid* = embonate de **metformine** → Aucun générique !

1 cp à 700 = 280 mg de metformine base

Glucophage* = chlorhydrate de **metformine** → 20 génériques dont Metformine Mylan*

1 cp à 500 = 390 mg de metformine base



Stagid 700 mg, comprimé sécable : Rupture temporaire d'approvisionnement, remise à disposition progressive à partir de fin mai 2014 - Adaptations posologiques nécessaires lors du remplacement par une alternative thérapeutique.

Spécialités	Stagid 700 mg	Glucophage 500 mg	Glucophage 850 mg	Glucophage 1000 mg
Quantité en metformine base	280 mg	390 mg	662.9 mg	780 mg

Aussi, s'agissant de deux sels différents, l'ANSM attire l'attention des prescripteurs sur le fait que :

- il n'existe pas d'équivalence de dose entre ces 2 formes,
- il est indispensable d'adapter la posologie de l'antidiabétique choisi en fonction de l'état clinique du patient, son bilan biologique et la quantité de metformine base correspondante.

QU'EST-CE QU'UN GÉNÉRIQUE ?

Brevet d'un principe actif = 20 ans d'exclusivité pour la commercialisation
puis "tombe" dans le domaine public.

↳ " copie " (ou générique) commercialisée
avec nom différent du " médicament de référence " (MR ou "princeps ")

Générique (*directive européenne 2004/27*) :

- même composition qualitative et quantitative en principe actif
- et - même forme pharmaceutique que le MR
- et - bioéquivalence avec le MR démontrée

Enregistrement AMM (national ou europe) sur dossier "abrégé "

- dossier chimique et pharmaceutique (fabrication)
- +/- étude(s) de bioéquivalence (si requis)
- +/- tolérance (si requis)
- mais pas d'essais clinique

LE DROIT DE SUBSTITUTION (ART L 5123-23 CSP)

= Faculté pour le pharmacien de délivrer une spécialité à la place d'une autre **sans l'accord** « exprès et préalable du prescripteur »

À la condition que :

- la spécialité délivrée **soit inscrite sur le répertoire des générique**
- le prescripteur n'ait pas porté la mention « non substituable »
- la substitution n'entraîne pas, pour l'assurance maladie, de dépense supplémentaire (*par rapport à la spécialité la plus chère du même groupe*)

Le pharmacien mentionne sur l'ordonnance le nom de la spécialité délivrée

Pourquoi « presque » automatique?

Distinguer :

- la primo prescription, d'un traitement chronique
- les médicaments à marge thérapeutique étroite, des med à MT « large »
- substitution et prescription

En traitement chronique, pour une substitution sans problème, le générique doit :

- être un « vrai » générique
- avoir des excipients peu différents à concentration identique
- se substituer au principes et pas à un autre générique
- si MT étroite : être fabriqué comme le princeps

En traitement aigu, pour une efficacité optimale, le générique doit :

- avoir une bonne observance donc une bonne acceptabilité (gout,...)
- être aussi bien tolérés que le princeps

EQUIVALENTS THÉRAPEUTIQUES ≠ GÉNÉRIQUES

Equivalent thérapeutique d'un MR :

- même principe actif, même indication, même voie d'administration

Ex : Oesclim® et Estradiol G Gam®

Mais n'est pas obligatoirement bioéquivalent au MR

↳ peut délivrer une quantité différente de principe actif

↳ effet clinique différent

= **ne peut pas être utilisé pour la substitution !**

Tous les équivalents thérapeutiques

en particulier ceux dont le nom est une DCI ne sont pas des génériques !

Tout médicament qui a une AMM comme «générique»

est **obligatoirement inscrit** au Répertoire des génériques de l'ANSM

<http://agmed.sante.gouv.fr/htm/5/generiq/indgen.htm>

Médicament de Référence ou « princeps »

Groupe générique : GESTODENE 0.075 mg + ETHINYLESTRADIOL 0.030 mg - MINULET, comprimé enrobé - MONEVA, comprimé enrobé.

	Spécialités pharmaceutiques	Excipients à effet notoire
R	MINULET comprimé enrobé, WYETH PHARMACEUTICALS France.	Lactose, Saccharose.
R	MONEVA comprimé enrobé, SCHERING SA, PAS D'EXPLOITANT NOTIFIÉ (exploitant).	
G	CARLIN 75 microgrammes/30 microgrammes, comprimé enrobé, EFFIK, EFFIK SA (exploitant).	Lactose, Saccharose.
G	EFEZIAL 75 microgrammes/30 microgrammes, comprimé enrobé, MERCK GENERIQUES.	Lactose, Saccharose.
G	FELIXITA 75 microgrammes/30 microgrammes, comprimé enrobé, LABORATOIRE THERAMEX.	Lactose, Saccharose.
G	GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL ARROW 75 microgrammes/30 microgrammes, comprimé enrobé, ARROW GENERIQUES.	Lactose, Saccharose.
G	GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL BIOGARAN 75 microgrammes/30 microgrammes, comprimé enrobé, BIOGARAN.	Lactose, Saccharose.

Médicaments enregistrés
comme génériques par l'Afssaps

Salbutamol Teva*, Airomir*,... contiennent du salbutamol
mais ne sont pas des génériques de Ventoline * !!

2. Groupes génériques VENTOLINE

Groupe générique : SALBUTAMOL (SULFATE DE) équivalent à SALBUTAMOL 2,5 mg - VENTOLINE
2,5 mg/2,5 ml, solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose

	Spécialités pharmaceutiques	Excipients à effet notoire
R	VENTOLINE 2,5 mg/2,5 ml, solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose, Laboratoire GLAXOSMITHKLINE, LABORATOIRE GLAXOSMITHKLINE - MARLY LE ROI (exploitant).	
G	SALBUTAMOL ARROW 2,5 mg/2,5 ml, solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose, ARROW GENERIQUES, ARROW GENERIQUES - LYON (exploitant).	
G	SALBUTAMOL TEVA 2,5 mg/2,5 mL, solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose, TEVA SANTE, TEVA SANTE - COURBEVOIE (exploitant).	

QUELQUES PIÈGES POUR LES CLINICIENS

« Faux » génériques (Eq thérapeutiques):

Xylocaïne adrénalinée* 1% (Astra Zeneca):

contient lidocaïne 200 mg
 + adrénaline 100 mg

Lidocaïne adrénalinée Aguetant* (Aguettant)

contient lidocaïne 200 mg
 + adrénaline **125** mg



A RETENIR

- Donc il est possible de substituer un médicament de référence par un de « ses » génériques (figurant sur la liste) mais pas par un de ses équivalents thérapeutiques **même si principe actif et concentration identiques**
Risque d'effet clinique différent

LES EXCIPIENTS

Génériques : excipients différents du MR, identiques (concentration idem ou ≠)

Excipients peuvent :

- conditionner la vitesse de libération du principe actif,
- entraîner des effets secondaires (excipients à effets notoires)
- être contre indiqués chez certains patients (sulfites, gluten, ...)

Excipient à effet notoire **doit être pris en compte lors de la substitution** par le pharmacien:

- Si médicament prescrit sans excipient à effet notoire,
 - délivrer un générique sans excipient à effet notoire

ex : sulfites dans Dexamethasone Qualimed® (pas dans Soludécadron®)

ex : tartrazine dans Pantoprazole Mylan® (pas dans Inipomp®)

Tolérance différente car excipients différents

Original Article

The use of Nolvadex in the treatment of generic Tamoxifen-associated small joint arthralgia[☆]

N.S. Blencowe*, C. Reichl, J. Gahir, I. Paterson

Arthralgies avec tamoxifène (*Blencowe 2010*)

918 femmes traitées par générique de tamoxifène

121 arthralgies (13%)

switch par Novaldex®

à 6 mois : disparition des arthralgies chez 114 (94%)

reprise du générique : récurrence des arthralgies chez 100%

Rôle d'un excipient du générique (magnesium citrate) ?

Comment est mesurée la bioéquivalence ?

Essai croisé randomisé chez 12 volontaires sains minimum (18 à 55 ans)
ne prenant aucun médicament, de taille et poids standard et non fumeurs
Cinétique après administration d'une dose unique du MR puis du générique

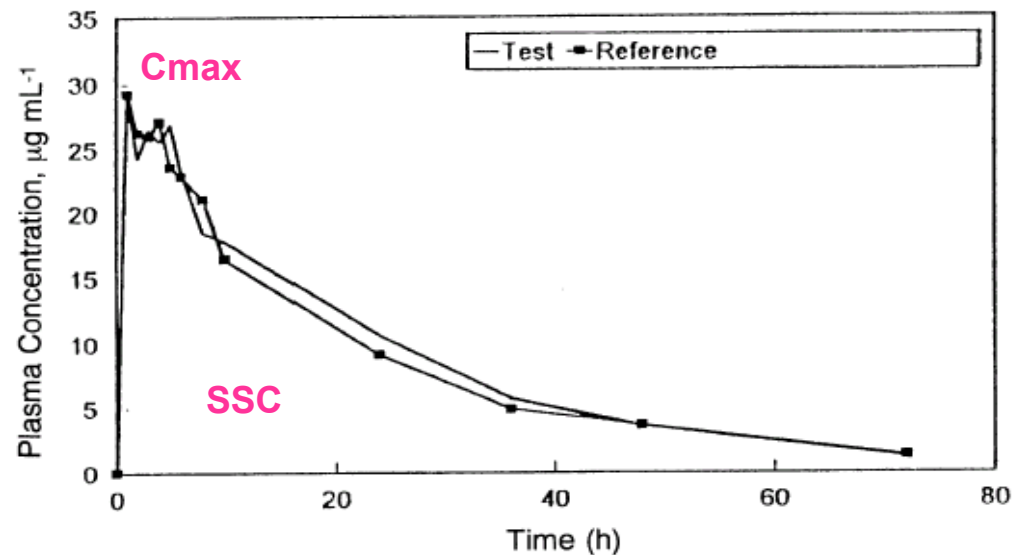


Figure 1. The plasma concentration profile of a naproxen 250mg tablet

Bioéquivalence « idéale »:
 $\frac{\text{SSC générique}}{\text{SSC med référence}} = 1$

LA BIOÉQUIVALENCE

Un générique est considéré bioéquivalent au médicament de référence, si les valeurs exprimant la quantité et la vitesse de passage du principe actif au niveau systémique (SSC, Cmax et Tmax) ne diffèrent pas plus de 20 à 25%.

$$\text{IC 95\% du Rapport des SSC : } 0,80 < \frac{\text{moy des SSC}_{\text{Gé}}}{\text{moy des SSC}_{\text{MR}}} < 1,25$$

$$\text{IC 95\% du Rapport des Cmax : } 0,80 < \frac{\text{moy des Cmax}_{\text{Gé}}}{\text{moy des Cmax}_{\text{MR}}} < 1,25$$

Les bornes s'appliquent à l'IC90 du ratio et non directement au ratio des moyennes !

Bioéquivalence : analyse des résultats

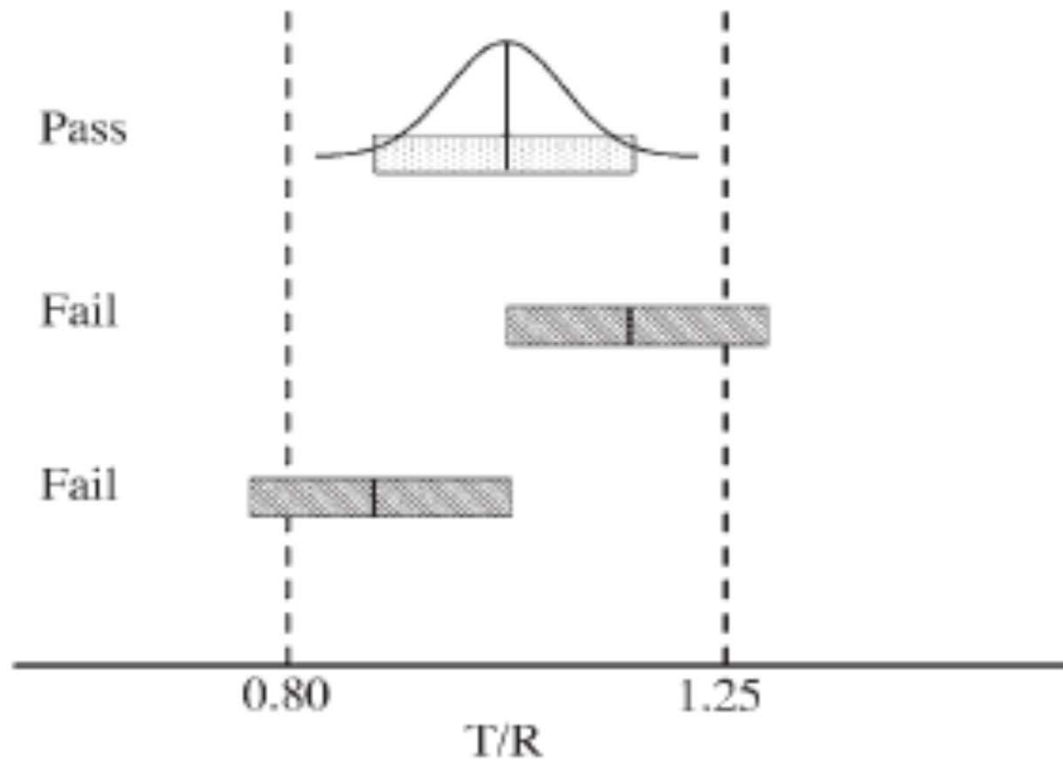


Figure 1. Schematic diagram illustrating possible bioequivalence study outcomes. T/R = test/reference.

The Annals of Pharmacotherapy ■ 2009 October, Volume 43

Les concentrations plasmatiques d'un générique bioéquivalent ne devront pas être différentes de plus de 5 à 7 % des concentrations obtenues avec le princeps.

Olling (Biopharm Drug Disp 1999)

Cinétique de 4 spécialités de carbamazépine chez 16 volontaires (Olling 1999)

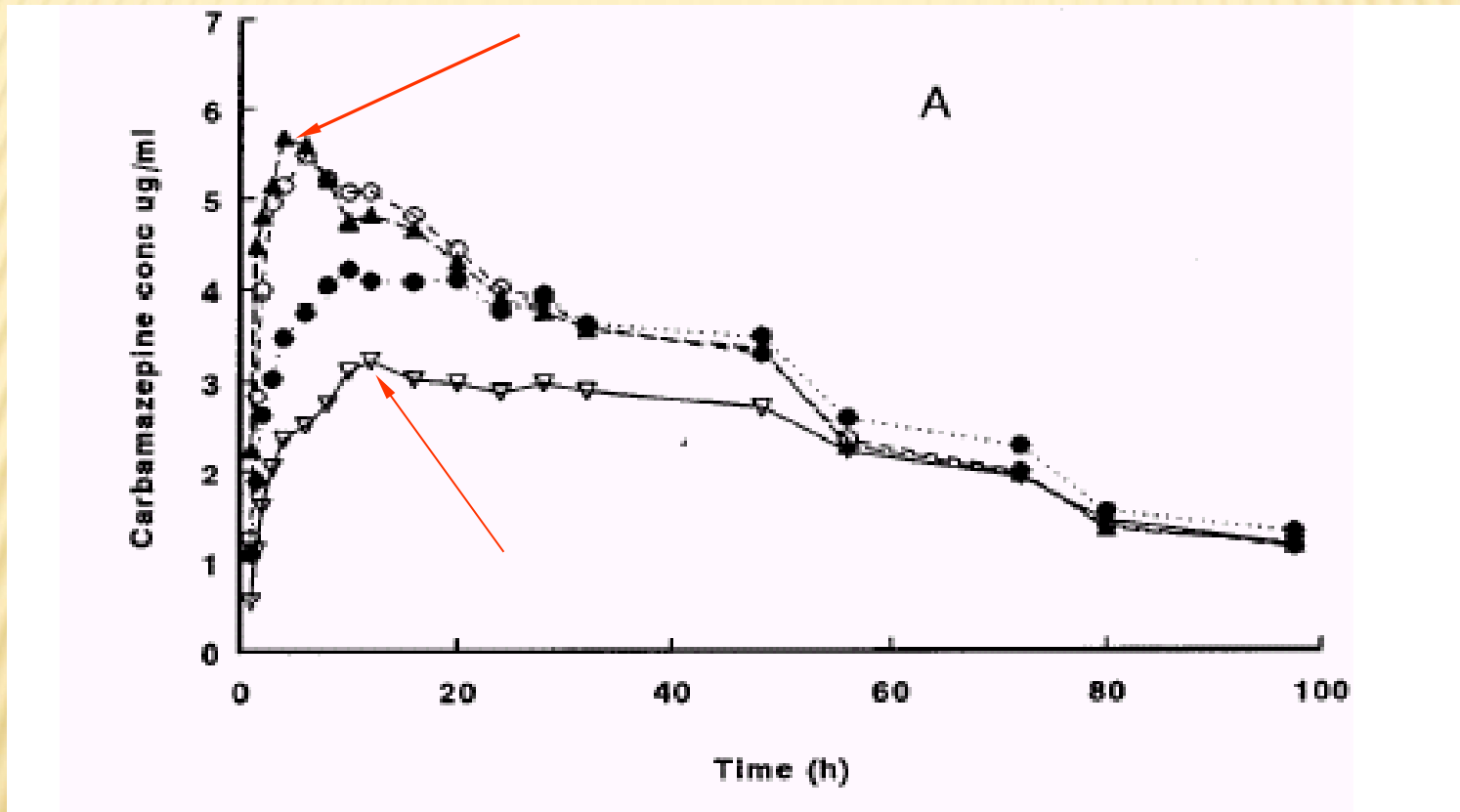


Figure 3. Mean plasma concentration–time curves of carbamazepine after administration of **400 mg** carbamazepine as four different products

Profils pharmacocinétiques différents

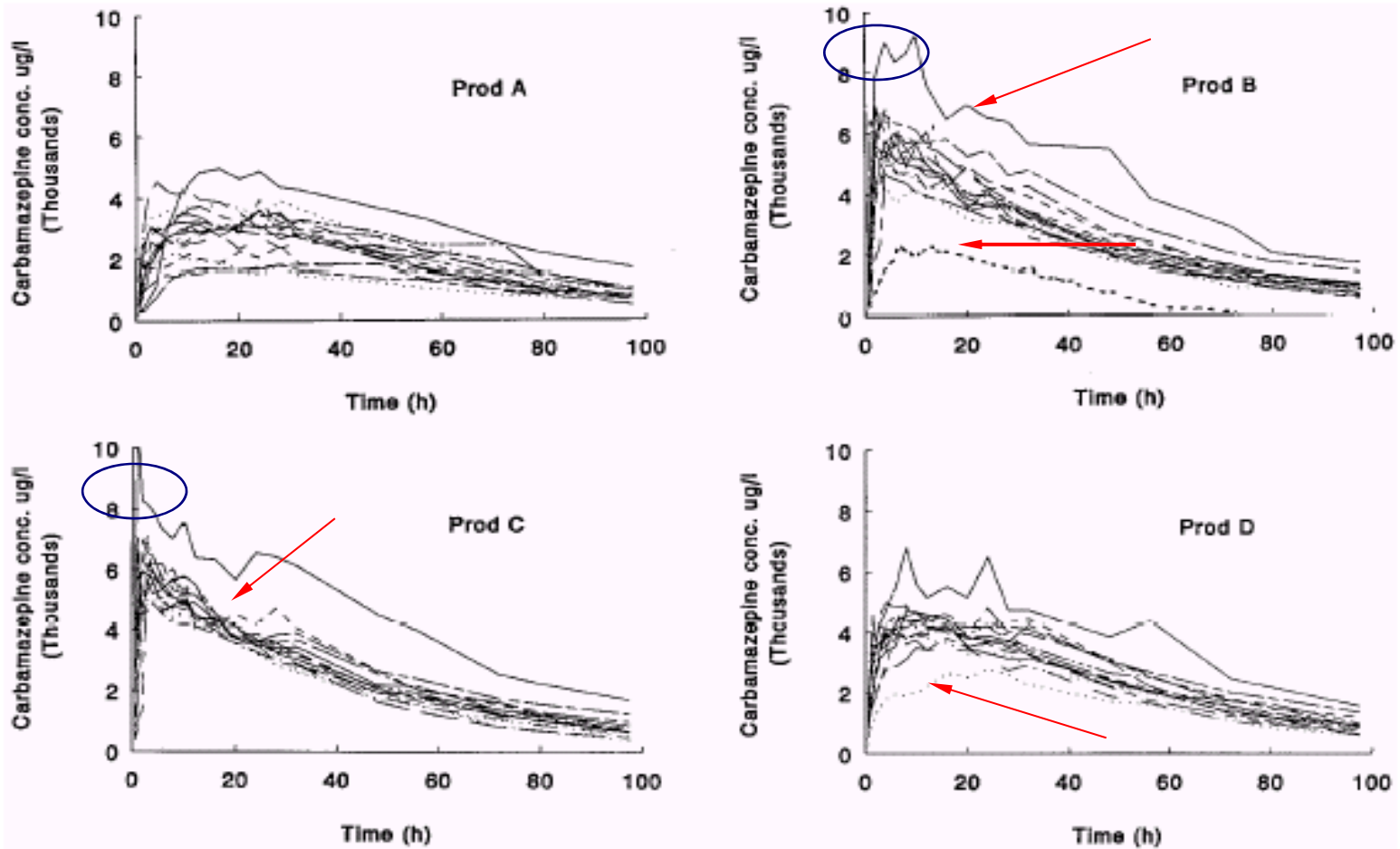


Figure 2. Individual plasma concentration–time curves of carbamazepine after administration of 400 mg of four different products in 16 healthy volunteers

Table 3. Occurrence of side effects after administration of 400 mg carbamazepine as four different products in 16 healthy volunteers

	Product A		Product B		Product C		Product D	
	Clearly	Weakly	Clearly	Weakly	Clearly	Weakly	Clearly	Weakly
Headache	2	1	0	1	1	1	2	0
Dizziness	1	2	6	4	7	5	1	4
Ataxia	0	0	0	1	0	3	0	1
Diplopia	1	0	1	2	1	1	0	0
Fatigue	4	3	4	6	6	0	6	2
Drowsiness	4	4	6	4	6	2	2	4
Nausea	1	0	0	0	0	4	0	0
Abdominal pain	0	0	0	0	0	0	1	0
Total events	14	10	17	18	21	16	12	11

B et C donnent plus de vertiges, or ils ont les Cmax les plus élevées

Mais des exceptions.....

1. Etude de bioéquivalence plus « stricte »:

si - med à marge thérapeutique étroite

Intervalle de confiance plus « serré » demandé

Canada (0.9-1.12) : liste définie (*ciclosporine, digoxine, flécaïnide, lithium*, - -

Europe (0.9-1.11) : pas de liste

2. Pas d'étude de bioéquivalence demandée

si - méd avec marge thérapeutique large (diosmine,...)

- forme IV de même concentration en PA (antibiotiques, ...

- med où concentration plasmatique non mesurable (ex: β_2+ ,...)

Un exemple

Vérapamil (Carter 1993)

16 patients

2 génériques de vérapamil versus le médicament de référence

- 8 volontaires sains < 45 ans ↪ bioéquivalence des produits

- 8 volontaires sains > 65 ans ↪ cinétique ≠

allongement de l'espace PR supérieure chez les sujets âgés ($p < 0.05$)

		Med A	Med B
		IC _{95%} de F	IC _{95%} de F
< 45 ans	SSC	0.75-1.25	0.72-1.29
	C _{max} (log)	0.76-1.40	0.73-1.51
> 65 ans	SSC	1.17-1.70	0.85-1.24
	C _{max} (log)	1.10-2.39	0.87-1.36

Données cinétiques des 2 génériques en fonction de l'âge

allongement de l'espace PR supérieure chez les sujets âgés ($p < 0.05$)

Bioéquivalence ≠ équivalence thérapeutique

1. Etude de bioéquivalence garantit:

qu'un générique peut être prescrit (AMM) (*prescribability*)

mais pas forcément qu'il peut être substitué à un MR (*switchability*)

2. Bioéquivalence entre génériques non vérifiée

➔ problème si substitution entre génériques et marge thérapeutique étroite

3. Bioéquivalence démontrée chez sujets sains, jeunes

dans de rares cas non extrapolable aux malades, âgés, enfants,...

Efficacité différente car fabrication, excipients,... différents

Moindre efficacité (bactériologique ou clinique) des génériques d'antibiotiques ?

- piperacilline/tazobactam (*Moets 2009*)
- teicoplanine (*Fujimura 2011*)
- oxacilline (*Carlos 2010*)
- gentamicine (*Andres 2010*)
- cefuroxime (*Mastoraki 2008*)

Table 2 Postoperative infections in the compared groups of patients

Postoperative infections	Patients who received oCFX (n = 313)		Patients who received gCFX (n = 305)		p value
	n	%	n	%	
Surgical site infections	6	1.9	31	10.1	<0.0001
Bacteremia	2	0.6	8	2.6	0.10
Septic shock	0	0	6	2.0	0.04
Total postoperative infections	8	2.5	39	12.8	<0.001

oCFX: original cefuroxime, gCFX: generic cefuroxime.
 $p < 0.05$ statistically significant.

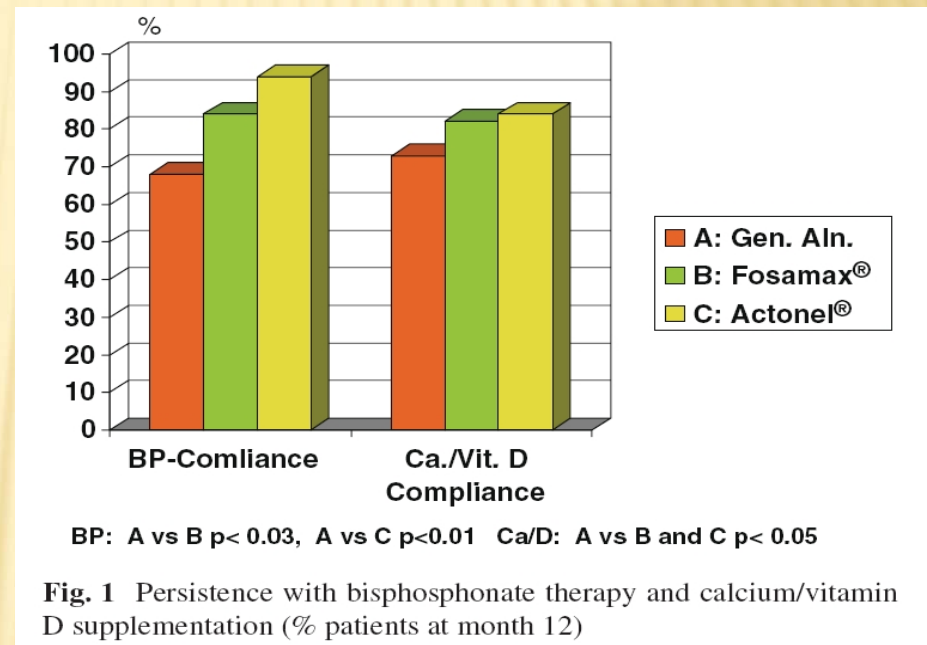
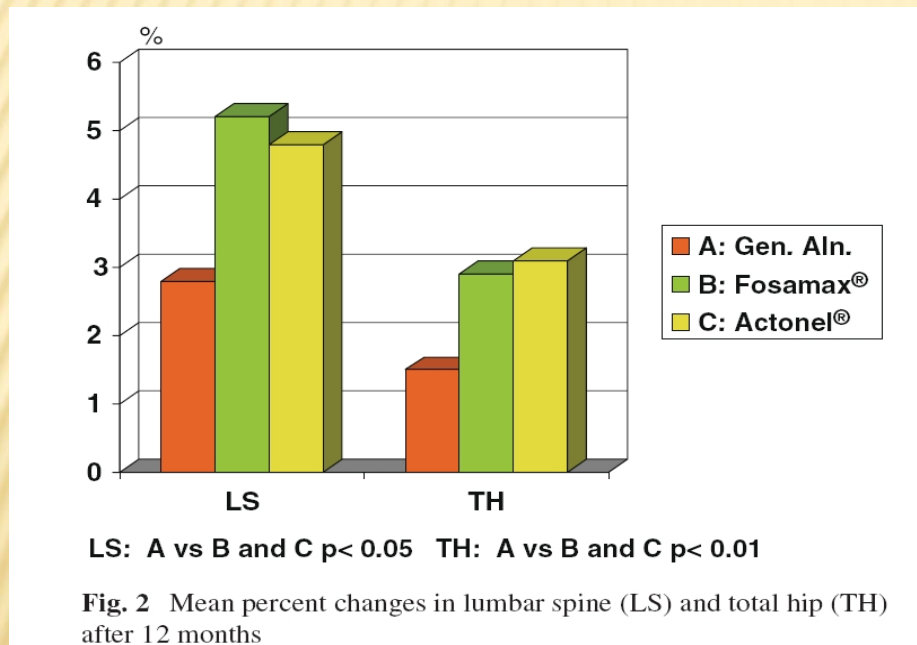
Modalités de fabrication (impuretés modifiant activité) ?

Si IV : non bioéquivalent ?

Efficacité différente car tolérance (/observance) différente ?

Efficacité et tolérance chez 204 femmes > 50 ans

Fosamax[®] vs Générique d'a. alendronique[®] vs Actonel[®] (a. risedronique)



El digestifs à 1 an : Fosamax :15/62 générique : 32/62 et Actonel :9/62

Densité osseuse moins augmentée par générique

car - moins bonne biodisponibilité du principe actif dans générique ?

- moins bonne compliance due aux troubles digestifs ?

Acceptabilité, compliance et rythme d'administration des antibiotiques oraux chez l'enfant, en ambulatoire

A. Wollner^{a,d}, A. Lécuyer^d, F. De La Rocque^d, G. Sedletzki^c, V. Derkx^{d,g},
M. Boucherat^{b,e}, A. Elbez^{b,f}, N. Gelbert-Baudino^g, C. Levy^b,
F. Corrad^{b,h}, R. Cohen^{b,i,h}

Acceptabilité et compliance par antibiotique.

Antibiotique ^a	Effectif	% de traitements avec acceptabilité $\geq 80\%$	% de traitements avec compliance $\geq 80\%$
CPD	865	47,1 IC [41,8–50,4]	91,8 IC [89,8–93,4]
CEFU	50	26 IC [11,9–39,6]	72 IC [58,3–82,5]
AAC P	156	65,4 IC [57,6–72,4]	81,5 IC [74,7–86,8]
AAC G	409	60,9 IC [56,1–65,5]	84,6 IC [80,8–87,8]
EG [®]	14	21,4 IC [7,6–47,6]	71,4 IC [45,4–88,3]
Ratiopharm [®]	20	20 IC [8,1–41,6]	55 IC [34,2–74,2]
Teva [®]	30	43,3 IC [27,4–60,8]	73,3 IC [55,6–85,8]
Merck [®]	125	64,8 IC [56,1–72,6]	86,4 IC [79,3–91,3]
Biogaran [®]	111	66,7 IC [57,5–74,8]	87,4 IC [79,9–92,3]
Sandoz [®]	62	69,4 IC [57–79,4]	93,5 IC [84,6–97,5]

^a N'ont été pris en compte dans ce tableau que les génériques de l'AAC avec effectif ≥ 10 .

N= 1482 enfants < 6 ans avec OMA (ou sinusite aiguë)

- acceptabilité variable selon le générique d'AAC
- facteur d'amélioration de la compliance :
acceptabilité > 80% OR = 2.6 [2-3.7]

Sirops : goût désagréable, difficile à dissoudre

Comprimés : difficiles à couper, qui se délitent à la sortie du blister

Actions et recommandations de l'ANSM sur certains médicaments génériques

- **Antibiotiques injectables (ANSM mars 2012)**

similarité princeps et générique pour antibiotiques obtenus par procédé de fermentation pas encore établi (vancomycine et teicoplanine)

- **Formes buvables en pédiatrie, dont antibiotiques**

difficultés d'acceptabilité (goût-couleur) des génériques
projet de directive européenne sur formulation pédiatrique

- **Fentanyl transdermique : surveillance si substitution**

- **Levothyroxine : surveillance si substitution**

CRPV : patients avec déséquilibre (clin ou biol) après substitution
malgré études bioéquivalence plus strictes (F: 90-110%)

→ valeurs de spécifications de teneur en lévothyroxine sodique à libération et à péréemption des lots différentes entre spécialités et d'un lot à l'autre

QUELQUES PIÈGES POUR LES CLINICIENS

Le texte du RCP du Vidal peut différer si :

Princeps = AMM France

et générique = AMM européenne

Ex : tramadol

Zamudol* : interaction avec coumariniques : risque augmentation de l'INR

Topalgic* : Ø

Ex : méthotrexate

Imeth* : contraception 6 mois après arrêt

Novatrex* : contraception 3 mois après arrêt

Synthèse

Un générique contient le même principe actif que le médicament de référence et produit une concentration plasmatique « équivalente »

- ▶ **il produit un effet thérapeutique similaire**
 - ▶ **mais ce n'est pas strictement le même médicament**
- prescrire ≠ switcher**

Seuls les génériques inscrits sur le répertoire de l'ANSM peuvent être substitués au médicament de référence ou à un autre générique

Si ils sont bien utilisés, peu d'effets indésirables sont déclarés avec les génériques en France

Conclusion

Tout se passe bien dans l'immense majorité des cas

Problème surtout si

- med à marge thérapeutique étroite,
- succession de génériques
- excipients différents,
- utilisation d'un équivalent thérapeutique

↳ modification de l'effet thérapeutique et/ou effets indésirables

Traitement aigu ou primo -prescription d'un tt chronique

↳ générique ok

Traitement chronique avec marge thérapeutique étroite :

(antiépileptiques, anticoagulants, antiarythmiques, immunosuppresseurs, LT₄,...

↳ Pas de substitution : toujours garder la même spécialité

- début de traitement par un générique : on garde le même générique

- début de tt par princeps : on garde le princeps



Merci de votre attention