

Médicaments génériques

Elisabeth Polard
Centre Régional de Pharmacovigilance
CHU de Rennes

Assemblée Plénière du COREVIH de Bretagne
Saint Briec, le 1^{er} juillet 2019

Généralités (1)

- **Définition :**

Une spécialité générique d'une spécialité de référence est celle qui a la même composition qualitative et quantitative en PA, la même forme pharmaceutique et dont la bio-équivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées

- **En pratique**

- Copie exacte (dont les auto-génériques)
- Copie inexacte (présence éventuelle EEN)

- **Intérêt**

- Economique

Généralités (2)

- AMM des Génériques obtenue sur les indications du Princeps grâce aux études de bioéquivalence
- Substitution possible entre Princeps et Génériques
pas de bioéquivalence établie entre 2 Génériques
- Médicament avec AMM, donc le Générique rentre dans le champ de la pharmacovigilance

Etudes de bio-équivalence

- Méthodologie classique
 - volontaires sains (12 à 36 sujets)
 - dose unique
 - “two-period, two-sequence” en cross-over
 - randomisation
- Bio-équivalence
 - IC 90% du ratio G versus P des moyennes géométriques des AUC et Cmax dans l'intervalle [80%-125%]
 - Revue des études de bio-équivalence FDA sur 12 ans en confirme la validité
- **Equivalence d'efficacité et de sécurité ?**
 - index thérapeutique étroit
 - pharmacocinétique complexe (variabilité intra/inter-individuelle)
 - galénique élaborée

Davit BM et al. Ann Pharmacother 2009; 43 : 1583-97.

La problématique du générique

- Suspicion autour de la substitution des Princeps par leurs Génériques
- Bioéquivalence entre Princeps et Génériques = efficacité clinique similaire ?
- Toutes les classes pharmacologiques sont discutées, avec position des sociétés savantes possiblement contre le générique
- Littérature internationale très riche sur l'efficacité et la sécurité d'emploi Générique/Princeps
 - Etudes de méthodologies variées : de l'étude d'opinion à l'essai clinique contrôlé
 - Etudes positives/négatives/neutres (résultats à pondérer selon les sponsors des études)
- Certains pays recommandent de limiter la substitution de certaines molécules, surtout celles à marge thérapeutique étroite ou dites à « dose critique »

Thérapeutiques abordées

- Médicaments de la sphère cardiovasculaire
- Metformine
- Antidépresseurs
- Antibiotiques
- Immunosuppresseurs
- Anti-épileptiques

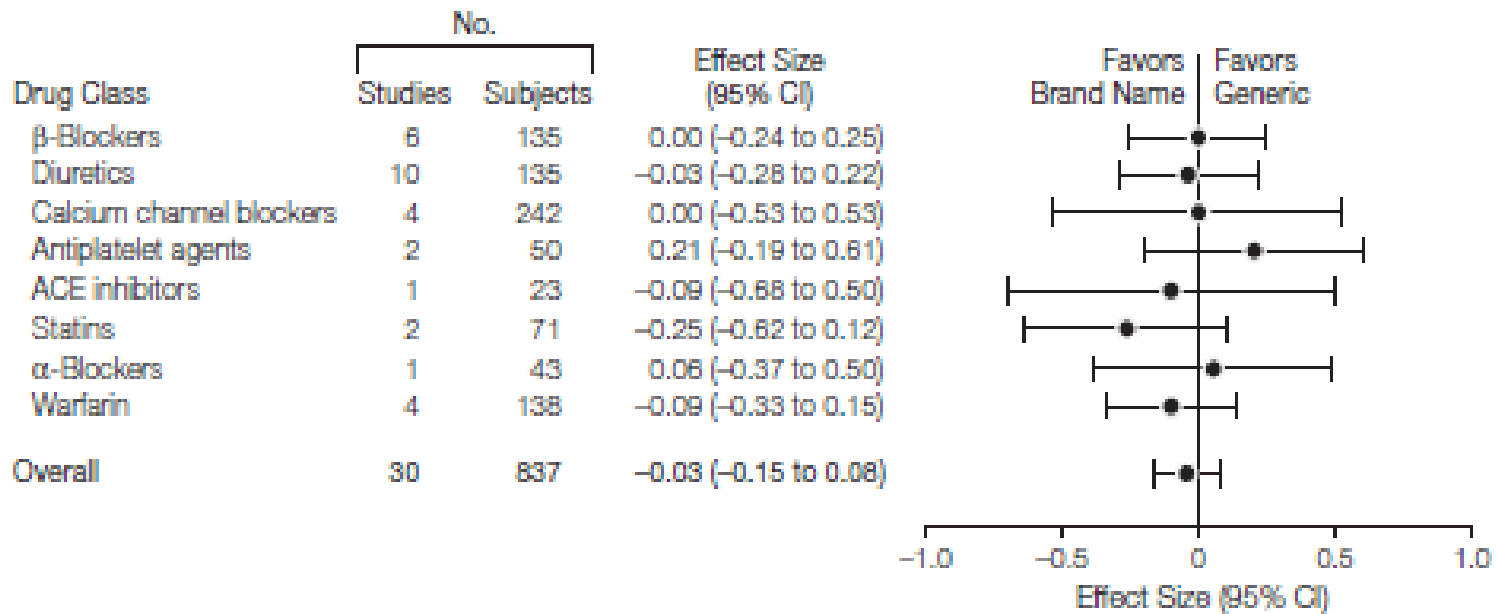
Médicaments à visée cardiovasculaire (1)

- Référence incontournable : revue et méta-analyse de Kesselheim AS et al. JAMA 2008.
- Analyse de toutes les études publiées de Janvier 1984 à Août 2008
 - Essais cliniques randomisés
 - Etudes observationnelles
 - Editoriaux
- Etudes comparatives Princeps versus Génériques : efficacité ou sécurité
 - Critères cliniques (FC, PA, ...)
 - Critères biologiques (INR, LDL-cholestérol, ...)
 - Recours aux soins (morbidité)
 - Mortalité
- Molécules étudiées
 - Index thérapeutique large
 - Bêta-bloquants
 - Diurétiques
 - Inhibiteurs calciques
 - Simvastatine, antiagrégants plaquettaires, IEC

Médicaments à visée cardiovasculaire (2)

- Molécules étudiées
 - Index thérapeutique étroit
 - Warfarine
 - Propafénone

- Résultats

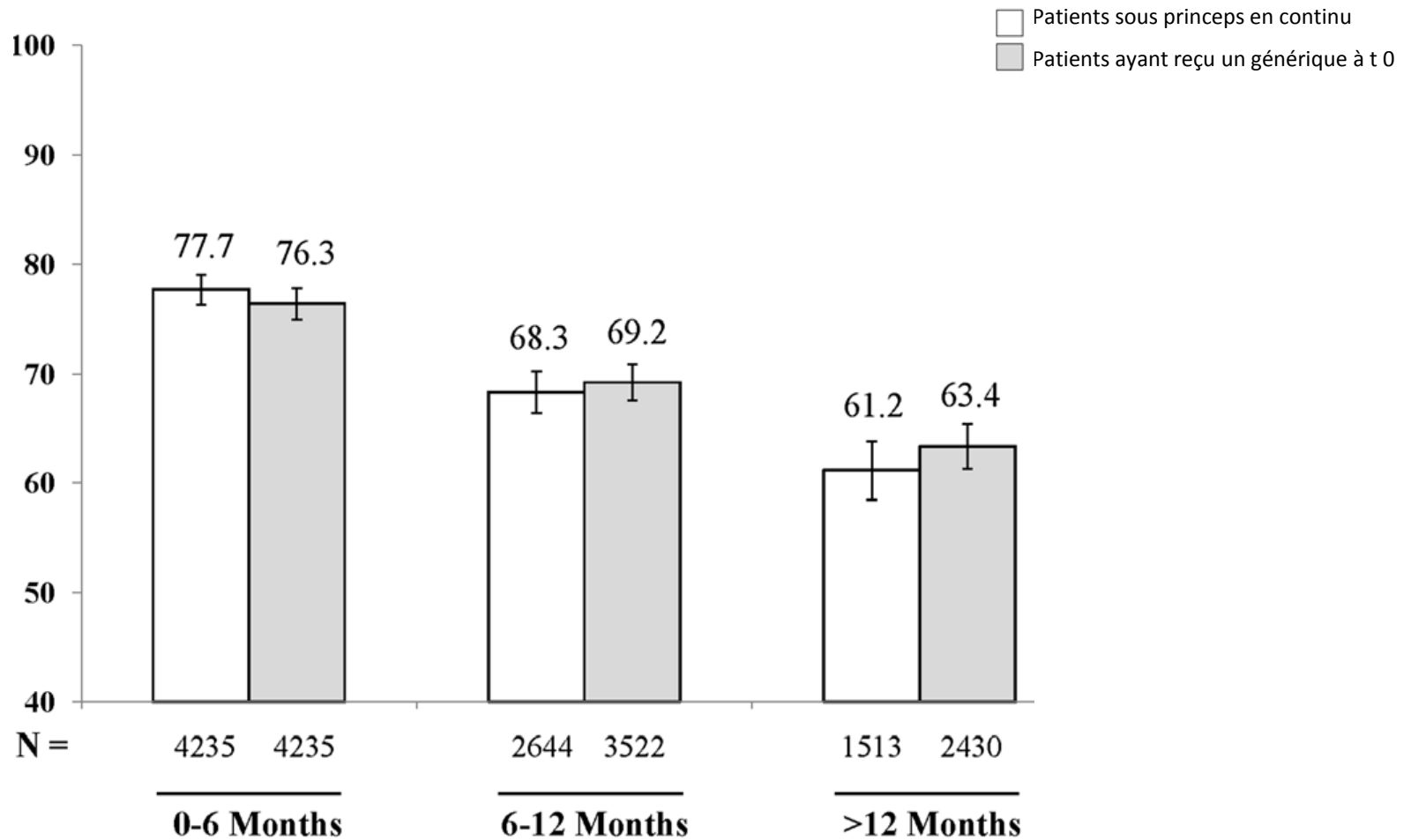


Médicaments à visée cardiovasculaire (3)

- Editoriaux
 - 53% exprimaient une opinion négative /génériques, toutes molécules confondues
 - 67% exprimaient une opinion négative /génériques pour molécules à index thérapeutique étroit

- Statines : données en faveur des génériques et amélioration de l'observance
 - *Colombo et al. PLoS One 2013;8(12):e82990.*
 - *Romanelli et al. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2014 May 9.*

Pourcentage de patients observants à leur traitement par statines



Comparative Effectiveness of Generic Atorvastatin and Lipitor[®] in Patients Hospitalized with an Acute Coronary Syndrome

Cynthia A. Jackevicius, BScPhm, PharmD, MSc; Jack V. Tu, MD, PhD; Harlan M. Krumholz, MD, SM; Peter C. Austin, PhD; Joseph S. Ross, MD, MHS; Therese A. Stukel, PhD; Maria Koh, MSc; Alice Chong, MSc; Dennis T. Ko, MD, MSc

Background—Although generic medications are approved based on bioequivalence with brand-name medications, there remains substantial concern regarding their clinical effectiveness and safety. Lipitor[®], available as generic atorvastatin, is one of the most commonly prescribed statins. Therefore, we compared the effectiveness of generic atorvastatin products and Lipitor[®].

Methods and Results—We conducted a population-based cohort study, using propensity score matching to minimize potential confounding of patients ≥ 65 years, discharged alive after acute coronary syndrome (ACS) hospitalization between 2008 and 2012 in Ontario, Canada, who were prescribed Lipitor[®] or generic atorvastatin within 7 days of discharge. The primary outcome was 1-year death/recurrent ACS hospitalization. Secondary outcomes included hospitalization for heart failure, stroke, new-onset diabetes, rhabdomyolysis, and renal failure. In the 7863 propensity-matched pairs (15 726 patients), mean age was 76.9 years, 56.3% were male, 87.6% had myocardial infarction, and all patients had complete follow-up. At 1 year, 17.7% of those prescribed generic atorvastatin and 17.7% of those prescribed Lipitor[®] experienced death or recurrent ACS (hazard ratio, 1.00; 95% CI, 0.93–1.08; $P=0.94$). No significant differences in rates of secondary outcomes between groups were observed. Prespecified subgroup analyses by age, sex, diabetes, atorvastatin dose, or admission diagnosis found no outcome difference between groups.

Conclusions—Among older adults discharged alive after ACS hospitalization, we found no significant difference in cardiovascular outcomes or serious, infrequent side effects in patients prescribed generic atorvastatin compared with those prescribed Lipitor[®] at 1 year. Our findings support the use of generic atorvastatin in ACS, which could lead to substantial cost saving for patients and health care plans without diminishing population clinical effectiveness. (*J Am Heart Assoc.* 2016;5:e003350 doi: 10.1161/JAHA.116.003350)

Key Words: acute coronary syndrome • comparative effectiveness • statin

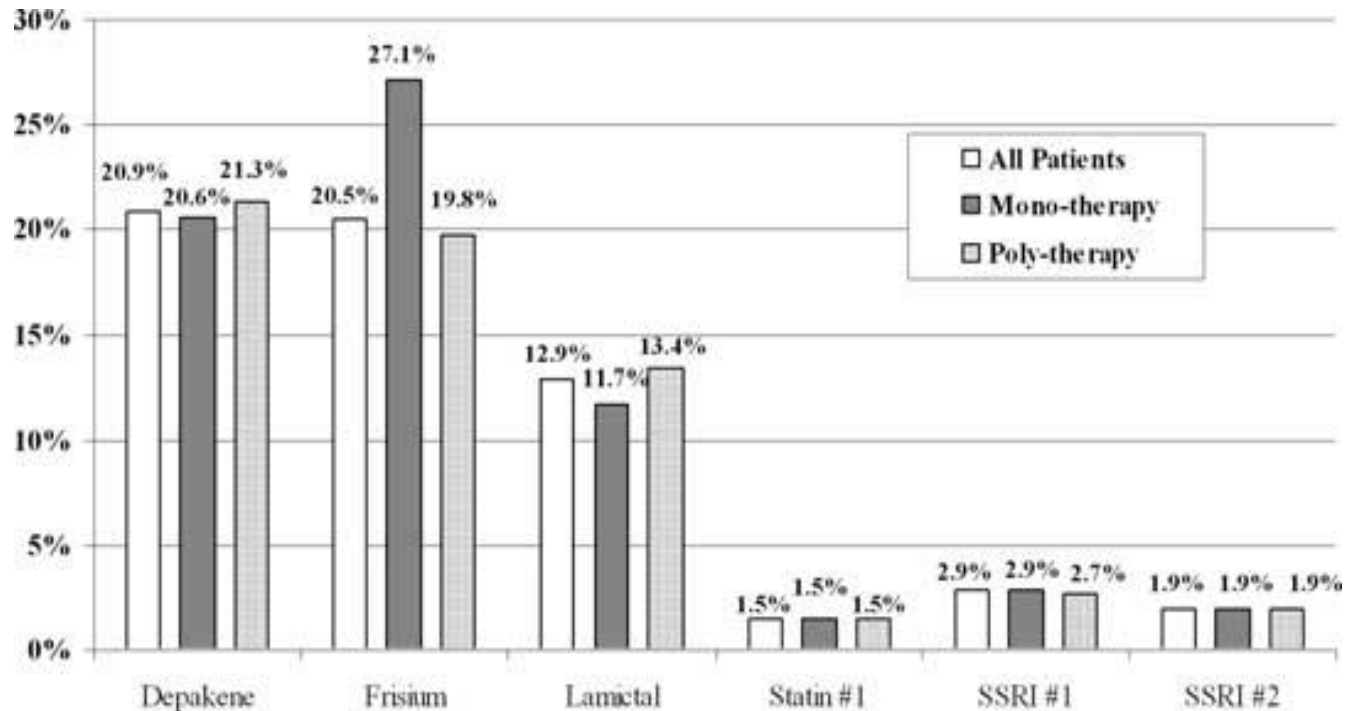
Anti-diabétique : metformine

- Etude rétrospective comparant l'influence de la substitution Glucophage* / metformine générique (2003-2008)
 - sur les valeurs de l'HbA1c
 - Sur l'observance
- Résultats
 - Pas de différence sur les valeurs d'HbA1c entre les périodes princeps vs génériques
 - Diminution modérée de l'observance (restant > 80%)

Chen et al. Patient Prefer Adherence 2014;8:127-33.

Anti-dépresseurs (1)

Retour au princeps après une substitution : marqueur d'intolérance au générique (inefficacité/effets indésirables) ?



Taux de retour au princeps après une substitution en fonction de la classe thérapeutique

Andermann et al. Epilepsia 2007; 48 : 464-69.

Anti-dépresseurs (2)

- Etude de cohorte à partir d'une base de données de remboursement (2005-2007)
- Initiation d'un antidépresseur (IRS ou IRSNa)
 - Princeps
 - Génériques
- Objectifs : estimer les arrêts de traitement et le coût des recours aux soins dans les 2 groupes
- Résultats : pas de différence entre princeps et génériques

Vlahiotis et al. J Manag Care Pharm. 2011;17:123-32.

PLoS Med 2019; 16(3): e1002763.

RESEARCH ARTICLE

Comparative effectiveness of generic and brand-name medication use: A database study of US health insurance claims

Rishi J. Desai ^{1*}, Ameet Sarpatwari ¹, Sara Dejene¹, Nazleen F. Khan¹, Joyce Lii¹, James R. Rogers ¹, Sarah K. Dutcher ², Saeid Raofi³, Justin Bohn ⁴, John G. Connolly⁴, Michael A. Fischer¹, Aaron S. Kesselheim ¹, Joshua J. Gagne¹

1 Division of Pharmacoepidemiology and Pharmacoeconomics, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, United States of America, 2 Office of Surveillance and Epidemiology, Center for Drug Evaluation and Research, Food and Drug Administration, Silver Spring, Maryland, United States of America, 3 Center for Drug Evaluation and Research, Food and Drug Administration, Silver Spring, Maryland, United States of America, 4 Harvard School of Public Health, Boston, Massachusetts, United States of America

- Molécules concernées et endpoints
 - Antihypertenseurs (amlodipine, IEC) – csq cardiovasculaires
 - Alendronate et calcitonine – fractures non vertébrales
 - Sertraline et escitalopram – hospitalisations en psychiatrie
 - Glipizide – initiation d'insuline
- Données sur plus de 3,5 millions de patients entre 2003 et 2015

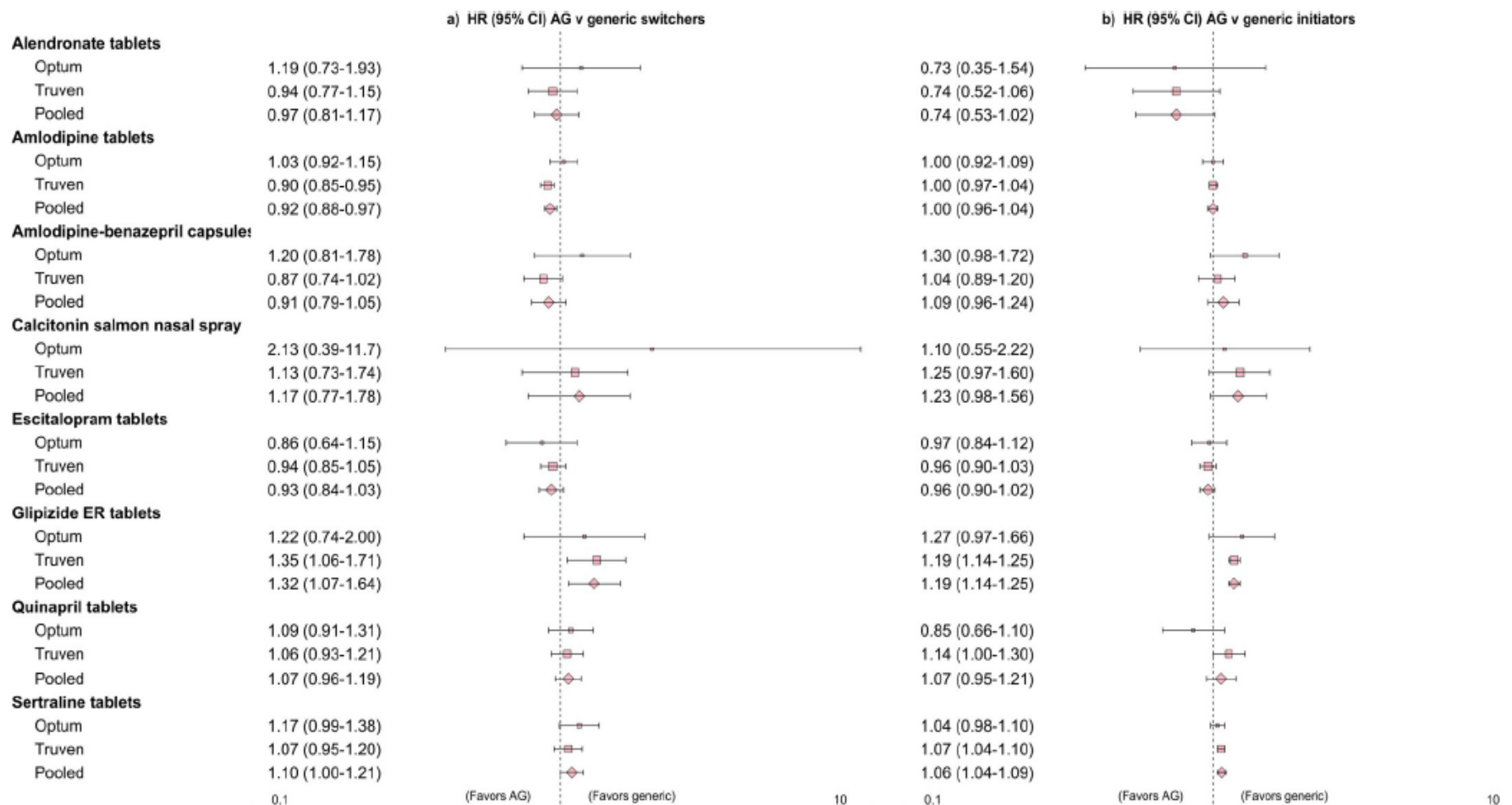


Fig 2. Hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (CIs) comparing outcomes for patients initiating authorized generics (AGs) versus generics, and patients switching from brand-name products to AGs versus generics, after 1:1 propensity score matching in each database. The outcome for amlodipine tablets, amlodipine-benazepril capsules, and quinapril tablets was a composite endpoint comprising hospitalization for myocardial infarction, ischemic stroke, or coronary revascularization procedures. The outcome for alendronate tablets and calcitonin salmon nasal spray was a composite non-vertebral fracture endpoint comprising humerus, wrist, hip, or pelvis fractures. The outcome for escitalopram tablets and sertraline tablets was hospitalization with a psychiatric condition as the principal discharge diagnosis code. The outcome for glipizide extended release (ER) tablets was initiation of insulin during the follow-up period.

Antibiotiques (1)

- Polémique lancée par l'étude colombienne de Vesga et al sur les génériques de vancomycine moins efficaces que le princeps
 - Particularité de fabrication (fermentation ≠ synthèse chimique)
 - Modèle animal utilisé peu validé (infection de la cuisse de souris neutropénique)

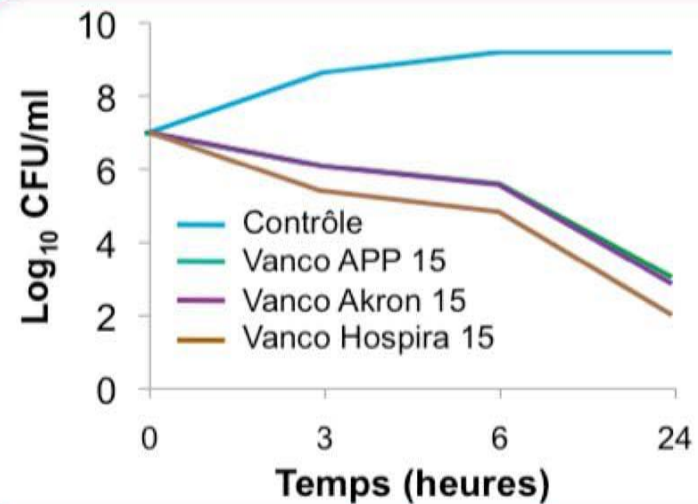
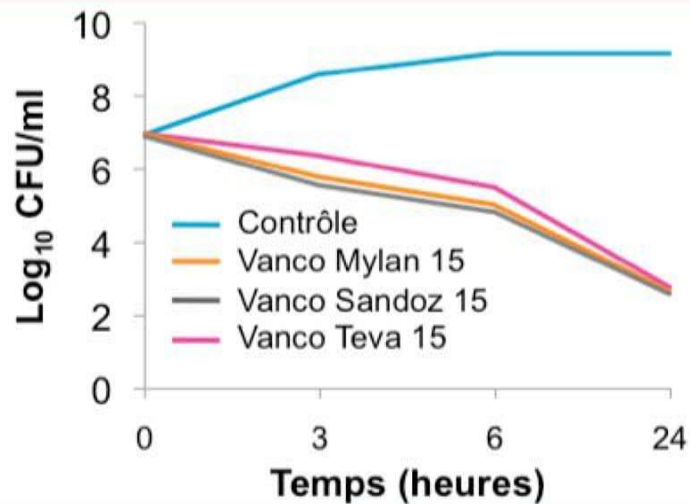
Vesga et al. Antimicrob Agents Chemother 2010; 54:3271-9.

- Etudes de bactéricidie in vitro et in vivo sur un modèle de lapin

Tattevin et al. Antimicrob Agents Chemother 2012; 57:1157-62.

Pas de différence d'efficacité des génériques de vancomycine dans le modèle d'endocardite du lapin (1)

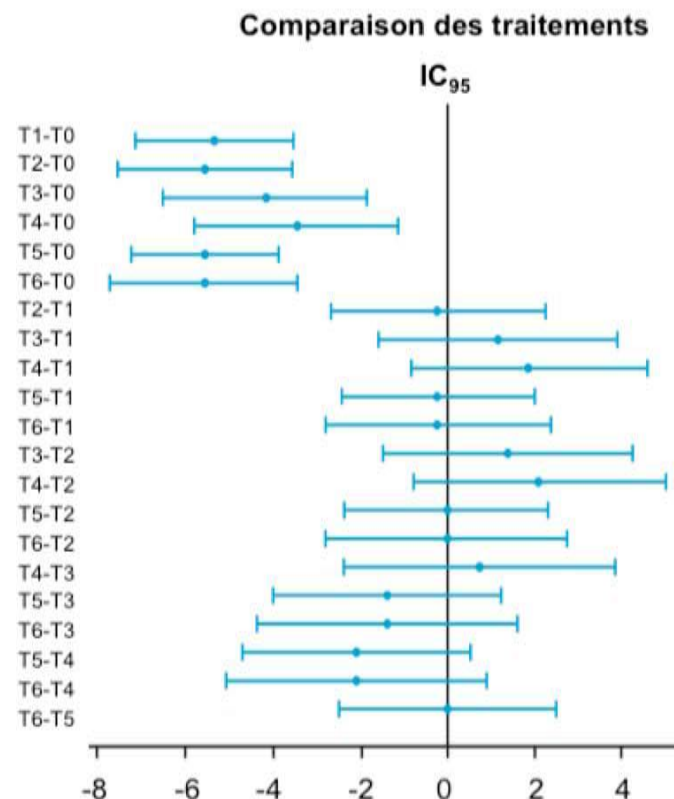
- ✓ Modèle de référence pour l'évaluation in vivo de la bactéricidie
- ✓ Six génériques de vancomycine ont été évalués (10 lapins par groupe) :
 - les 2 actuellement utilisés en France (Mylan, Sandoz)
 - Hospira (Espagne), TEVA (Suisse), APP et AKORN (États-Unis)
- ✓ Bactéricidie comparable in vitro



Pas de différence d'efficacité des génériques de vancomycine dans le modèle d'endocardite du lapin (2)

- ✓ Mise en place d'un cathéter au contact de la valve aortique ; injection i.v. 8×10^7 CFU SARM
- ✓ Critère principal : compte bactérien (CFU/g) dans les végétations après 4 jours de traitement
- ✓ *Chaque générique (T1 à T6) est plus efficace que le contrôle (T0), mais toutes les autres comparaisons ne retrouvent pas de différence*

→ **Résultats qui ne confirment pas les doutes suscités par l'étude colombienne**



Antibiotiques (2)

- Revue systématique sur l'efficacité et la sécurité des antibiotiques génériques
 - Bêta-lactamines (15 études, 7 négatives)
 - Glycopeptides (10 études, 3 négatives)
 - Gentamicine, clarithromycine, cotrimoxazole (12 études, 4 négatives)
- Niveau de preuve faible des études négatives / études neutres
- Aucun argument préoccupant en termes d'équivalence d'efficacité clinique
Tattevin et al. Clin Infect Dis. 2014;58:458-69.

- Données de remboursement de médicaments en région Midi-Pyrénées (mars 2010-mars 2011)
Antibiotiques génériques représentent les médicaments les plus délivrés
90,4% de taux de substitution
Sommet et al. Rev Epidemiol Sante Publique 2013;61:539-44.

Immunosuppresseurs

- IC 90% resserré (Europe, Canada)

Ratio des AUC entre [90%-111%]

Ex : mycophénolate mofetil TEVA (EPAR)

- Etude de bioéquivalence chez des patients

Etude prospective tacrolimus Sandoz/Prograf® au steady-state

Alloway et al. Am J Transplant 2012; 2012:2825-31

- Etude pharmacocinétique avec suivi de paramètres biologiques

- Etude rétrospective des C₀ plasmatiques résiduelles de tacrolimus Sandoz versus Prograf® chez des patients transplantés rénaux et hépatiques

- Paramètres biologiques et rejets aigus

Momper et al. Am J Transplant 2011; 11:1861-67

RESEARCH ARTICLE

Bioequivalence between innovator and generic tacrolimus in liver and kidney transplant recipients: A randomized, crossover clinical trial

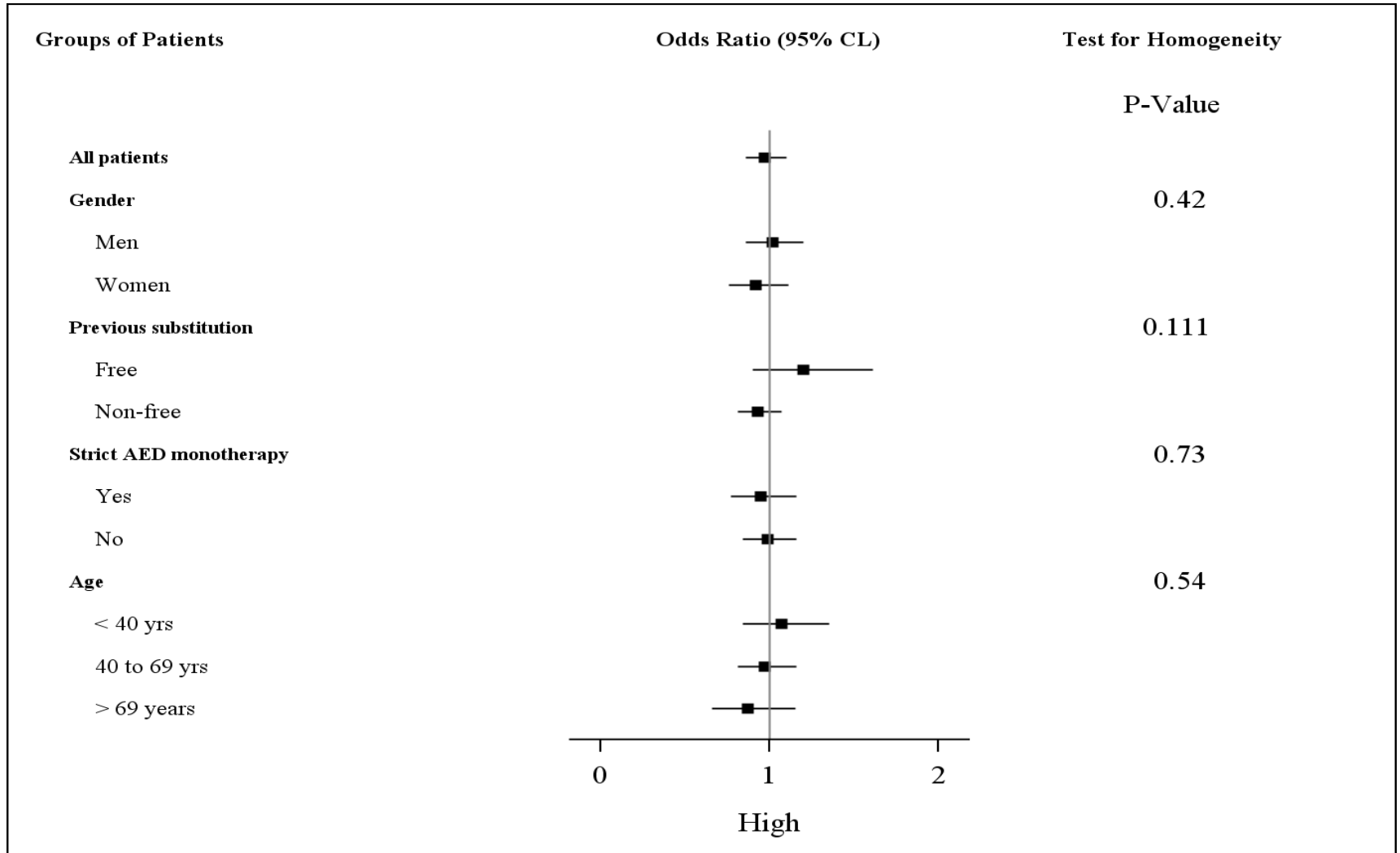
Rita R. Alloway^{1*}, Alexander A. Vinks^{2,3}, Tsuyoshi Fukuda^{2,3}, Tomoyuki Mizuno^{2,3}, Eileen C. King^{3,4}, Yuanshu Zou^{3,4}, Wenlei Jiang⁵, E. Steve Woodle⁶, Simon Tremblay¹, Jelena Klawitter⁷, Jost Klawitter⁷, Uwe Christians⁷

- 36 patients transplantés rénaux et 36 patients transplantés hépatiques
- Etude de bioéquivalence à l'équilibre chez des sujets en cours de traitement
- Princeps et 2 génériques testés
- Aucune différence entre les 3 spécialités testées (PK, efficacité, effets indésirables)

Anti-épileptiques (1)

- Substitution entre Princeps et Génériques d'anti-épileptiques : impact sur l'équilibre de la maladie épileptique ?
- Quelques états aux USA et certains pays européens recommandent de limiter la substitution des médicaments AE
- En France, après une étude d'opinion et une enquête de Pharmacovigilance, reconnaissance d'une particularité de la maladie épileptique : **anxiété anticipatoire à la substitution P-G**
- Données de la littérature ne permettent pas de conclure
- Objectif de GENEPI : à partir d'une extraction du SNIIRAM, évaluer l'association entre la substitution Princeps-Génériques et les hospitalisations pour épilepsie

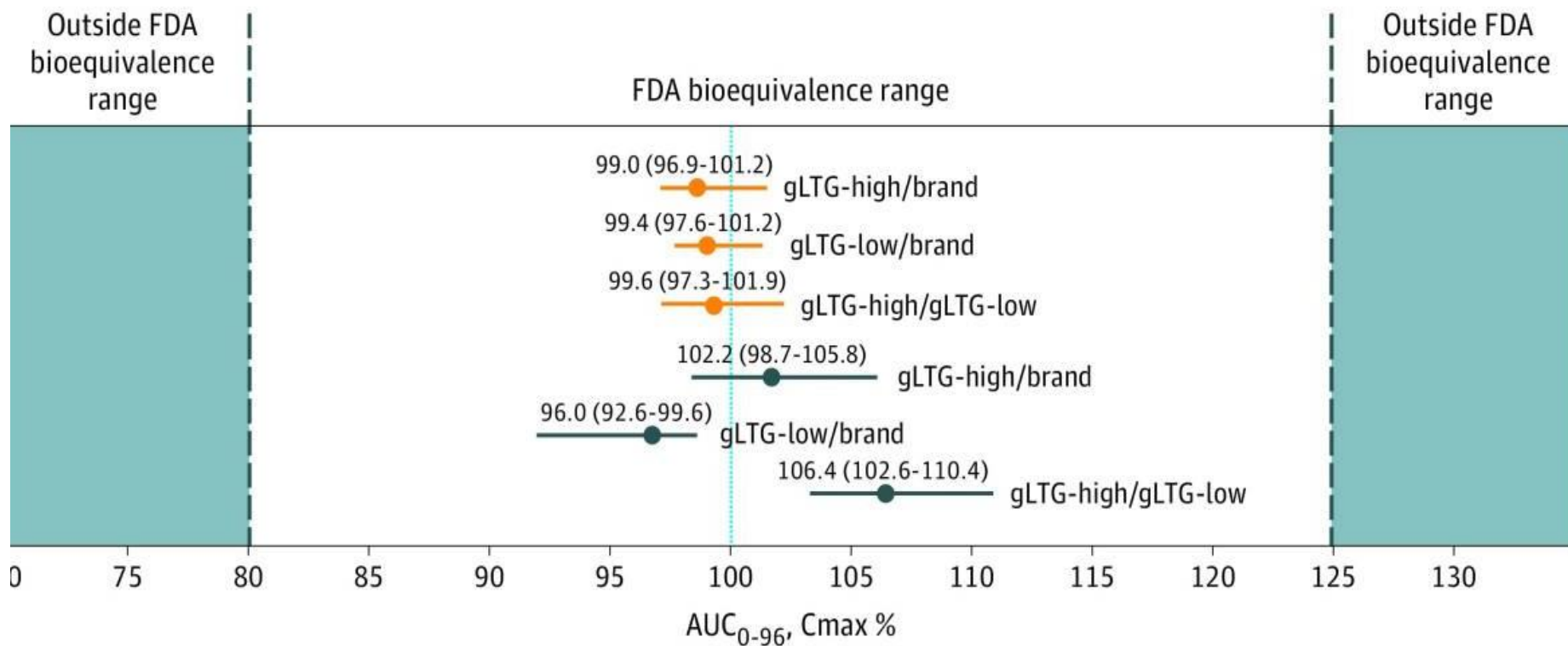
Anti-épileptiques (2)










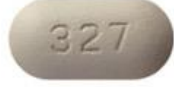










[Berg M et al. JAMA Neurol. 2017 Aug 1;74\(8\):919-926.](#)

Bioequivalence Between Generic and Branded Lamotrigine in People With Epilepsy: The EQUIGEN Randomized Clinical Trial.

50 patients épileptiques



Cellcept® (Mycophenolate Mofetil)		
Manufacturer	250 mg Capsule	500 mg Tablet
Roche		
Generic Mycophenolate Mofetil		
Mylan / UDL		
Apotex		
Roxane		
Sandoz		
Teva		
Zydus		
Accord		
Endo		

Extrait de *Cutler et al. Biol Blood Marrow Transplant 2011; 17:285-290.*

[J Gen Intern Med.](#) 2019 Mar;34(3):420-428.

A Survey of Patients' Perceptions of Pill Appearance and Responses to Changes in Appearance for Four Chronic Disease Medications

Ameet Sarpatwari, J.D., Ph.D.¹, Joshua J. Gagne, Pharm.D., Sc.D.¹, Zhigang Lu, M.D.¹, Eric G. Campbell, Ph.D.², Wendy J. Carman, Ph.D., M.P.H.³, Cheryl L. Enger, Ph.D., M.S.³, Sarah K. Dutcher, Ph.D.⁴, Wenlei Jiang, Ph.D.⁴, and Aaron S. Kesselheim, M.D., J.D., M.P.H.¹

- Impact de la présentation des médicaments sur l'observance
- Etude transversale chez des patients recevant des génériques de lisinopril, fluoxétine, lamotrigine, ou simvastatine entre mars 2014 et novembre 2015
- 814 répondants (41%)
 - 70% se fient à la présentation du médicament (forme, taille, couleur)
 - 86% souhaitent être informés par le pharmacien des changements
 - 21% pensent avoir un autre médicament quand sa présentation change
- Au total, harmonisation de l'aspect des génériques / princeps devrait aider l'observance; importance de la communication entre PS et patients.

Conclusion

- Générique : médicament à part entière
 - Pathologie aiguë
 - Pathologie chronique
 - Initiation de traitement
Eviter les switchs multiples (confusion, observance,...)
 - Substitution
Suivi parfois nécessaire pour les molécules à index thérapeutique étroit
- Intérêt des études académiques (en particulier sur bases de données)
- Bonne communication entre prescripteur/patient/pharmacien primordiale pour une bonne acceptabilité

Données de PV sur les ARV génériques

- Peu de cas rapportés dans la base nationale de PV
- Symptômes non spécifiques
 - Troubles digestifs : nausées, diarrhées, douleurs abdo
 - Troubles généraux : asthénie, malaise, vertige, insomnie
 - Troubles musculo-squelettiques : crampes, myalgies, arthralgies
 - Troubles cutanés : éruption, rash