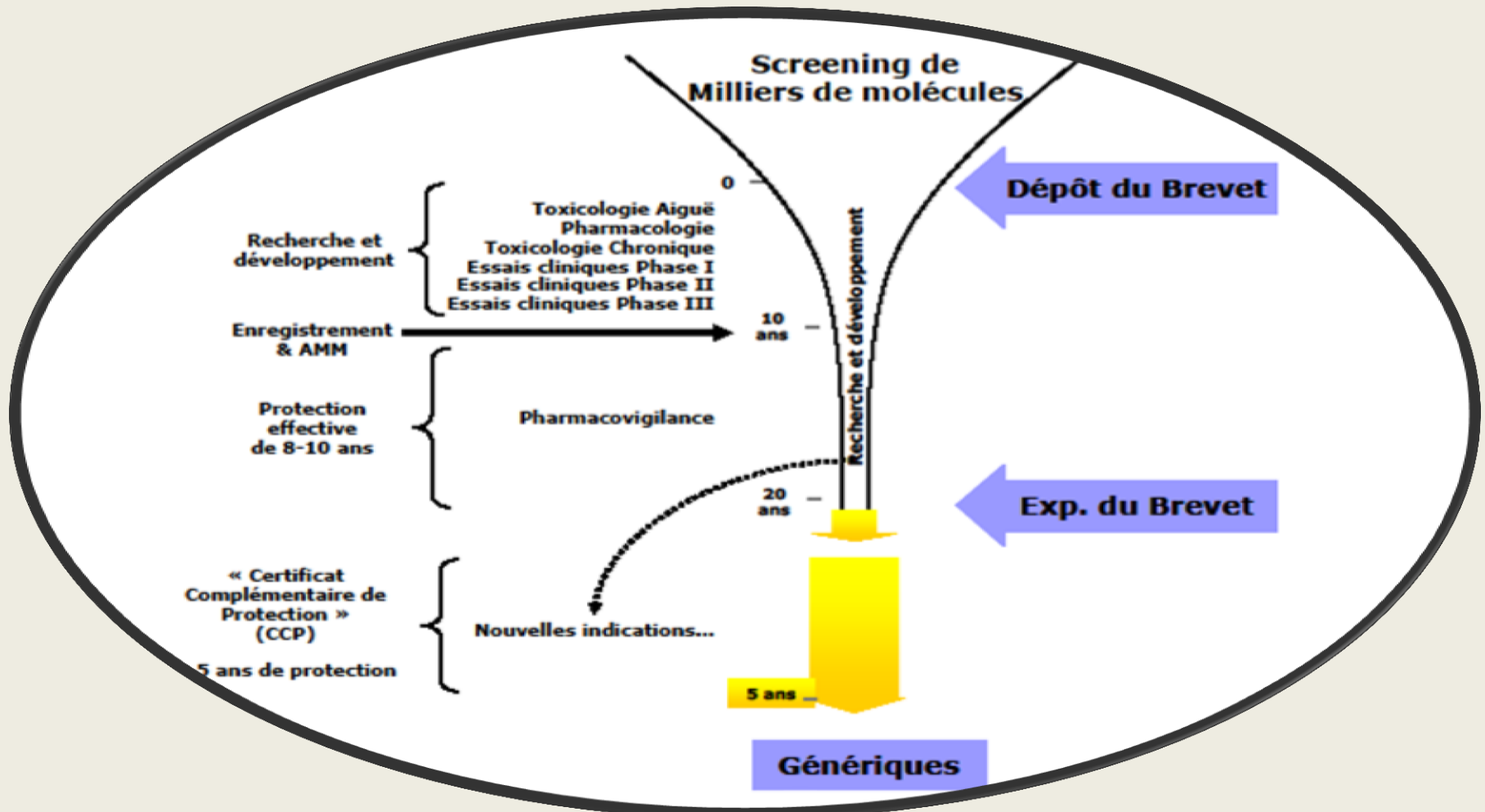




# ***Les médicaments génériques***



# DU PRINCEPS AU MEDICAMENT GENERIQUE



# DEFINITION DU MEDICAMENT GENERIQUE

## (DIRECTIVE 2004/27/CE)

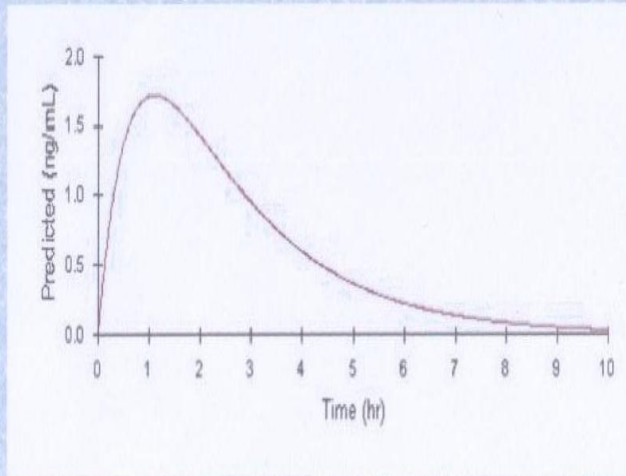
(art L. 5121-1 5° du CSP)

- Même composition qualitative et quantitative en principe actif
  - Même forme pharmaceutique
- Bioéquivalence avec la spécialité de référence (Aire Sous la Courbe équivalente entre P/G)

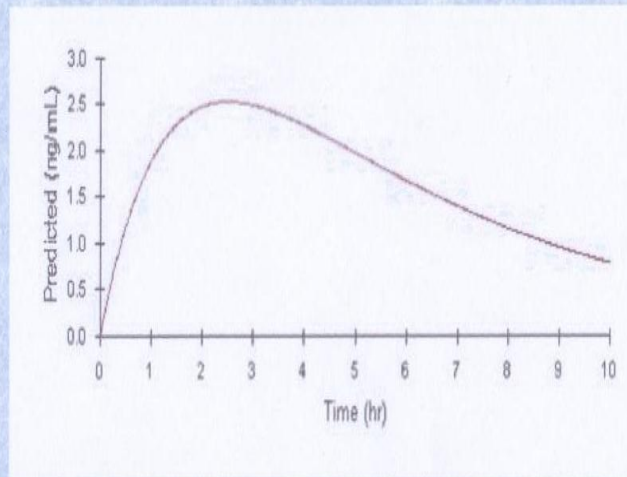
**Fourchette : 80 - 125 %**

# Comparaison des cinétiques

Médicament A



Médicament B

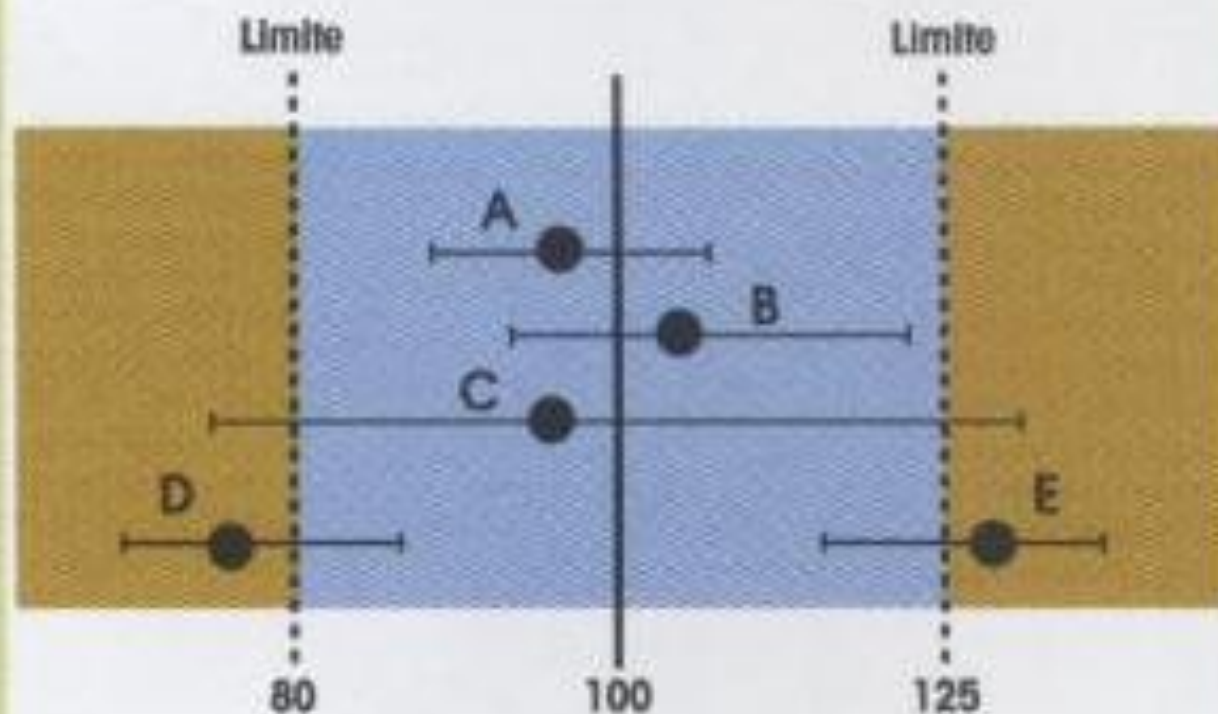


T max : plus rapide pour A que B (1 heure contre 2.5 heures)  
C max : plus élevée pour B que A (2.5 ng/ml contre 1.7 ng/ml)

Un générique est considéré comme **bioéquivalent** au princeps si les valeurs exprimant **la quantité et la vitesse de passage du PA au niveau systémique (AUC, Cmax, T max)** ne diffèrent pas plus de 20 à 25% (0,8 à 1,25).



## Biodisponibilité relative (%) de cinq spécialités génériques avec les médicaments princeps



Les spécialités **A** et **B** sont considérées comme bioéquivalentes au médicament princeps, alors que les spécialités **C**, **D** et **E** ne le sont pas.

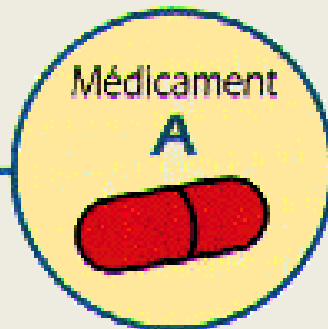
# LES DIFFERENTS TYPES DE MEDICAMENTS GENERIQUES

✓ AUTO-GENERIQUE	✓ ESSENTIELLEMENT SIMILAIRE	✓ ASSIMILABLE
<ul style="list-style-type: none"><li>❖ Même PA</li><li>❖ Même dosage</li><li>❖ Même forme galénique</li><li>❖ Même (s) excipient (s)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>❖ Même PA</li><li>❖ Même dosage</li><li>❖ Même forme galénique</li><li>❖ Excipients différents</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>❖ Même PA, sous une autre forme chimique</li><li>❖ Même dosage</li><li>❖ Galénique différente</li></ul>

**Différence avec copie: « Me-Too » ou copie « Co-marketing »**

✓ **CONDITIONNEMENT**

Le Médicament original: le PRINCEPS



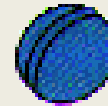
gélule à 500 mg



Médicament B  
gélule à 500 mg



Médicament C  
comprimé à 500



Médicament D  
sachet à 500 mg



Médicament E  
sirop à 500 mg



Les médicaments génériques  
peuvent être présentés  
sous des formes orales différentes  
mais le dosage et la bio-disponibilité  
doivent être identiques

les médicaments équivalents dits : **GÉNÉRIQUES**

# Risque Confusion



**Photo: Original acebutolol (up) and amiodarone (down) blister on the left, Generic acebutolol (up) and amiodarone (down) on the right.**



Attention au dosage!!!



*princeps*



*générique*

## Spécialité de Référence

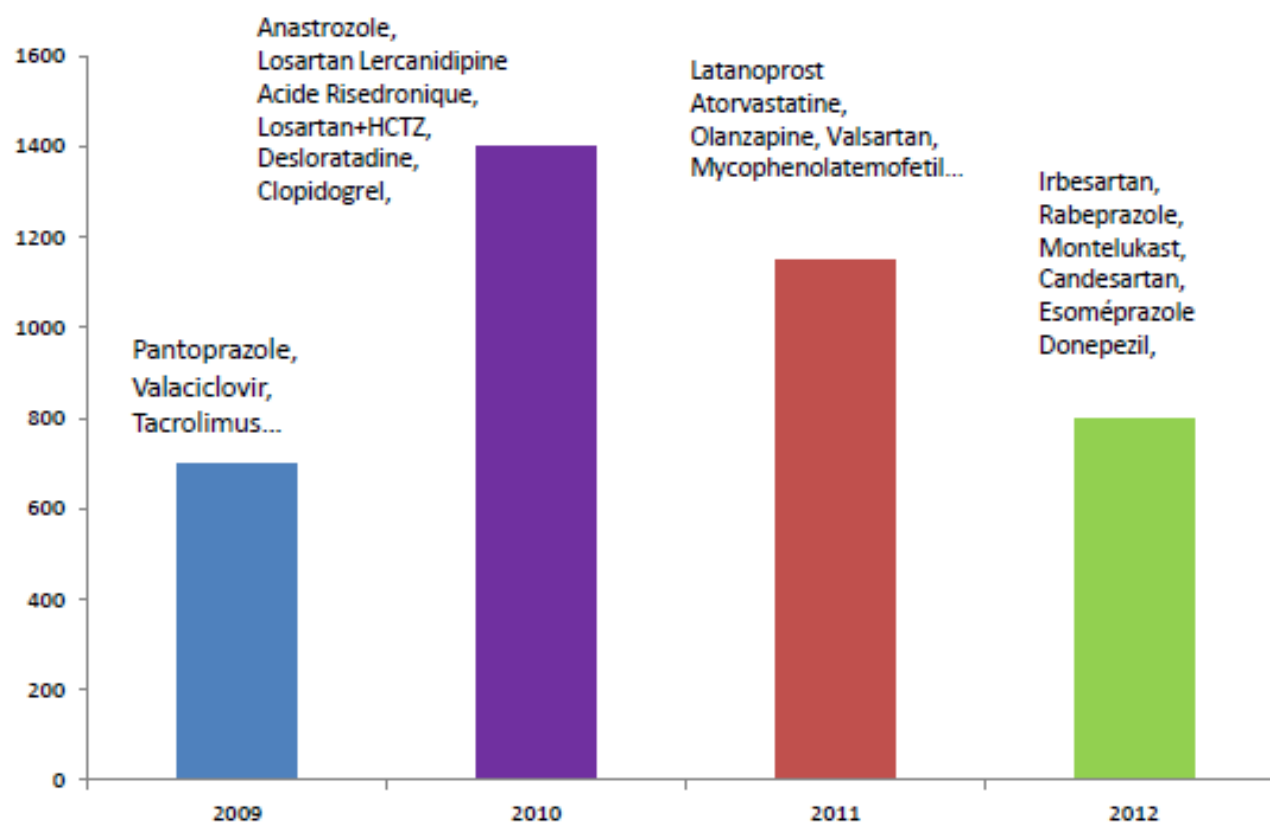
Groupe générique : CHLORMADINONE (ACETATE DE) 5 mg - LUTERAN 5 mg comprimé.

	SPÉCIALITÉS pharmaceutiques	EXCIPIENT(S) à effet notoire
R	LUTERAN 5 mg, comprimé, laboratoire Aventis.	Lactose, saccharose.
G	CHLORMADINONE MERCK 5 mg, comprimé, Merck Génériques.	Lactose, Saccharose.
G	CHLORMADINONE QUALIMED 5 mg, comprimé, laboratoire Qualimed.	Lactose, saccharose.
G	CHLORMADINONE SANDOZ 5 mg, comprimé, Sandoz.	Lactose, saccharose.
G	CHLORMADINONE TEVA 5 mg, comprimé, laboratoires Teva Classics.	Lactose, saccharose.

Médicaments enregistrés comme génériques par l'Afssaps

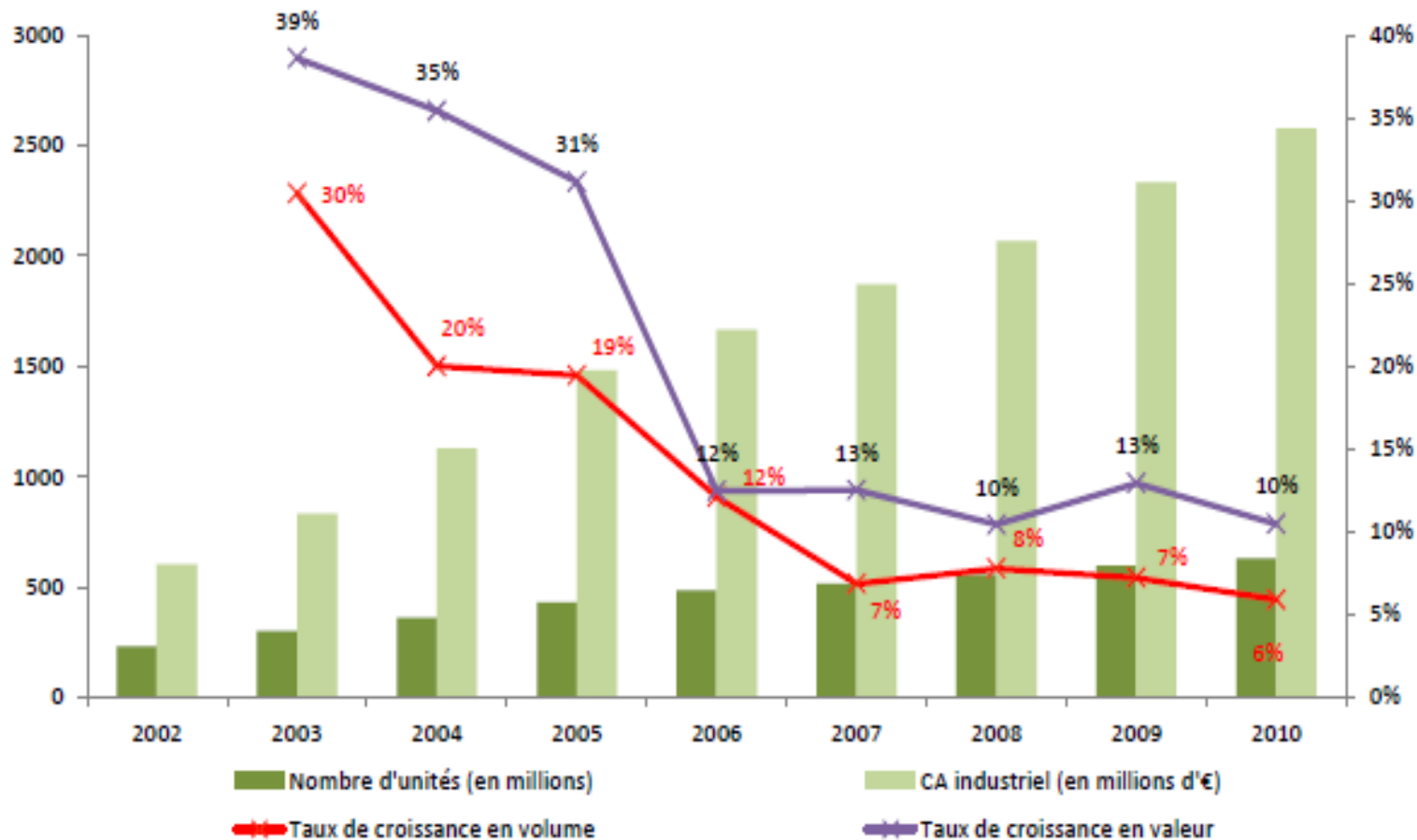
**Répertoire des génériques- Aide à la substitution  
(site afssaps)**

## Potentiel des expirations brevetaires 2009 - 2012



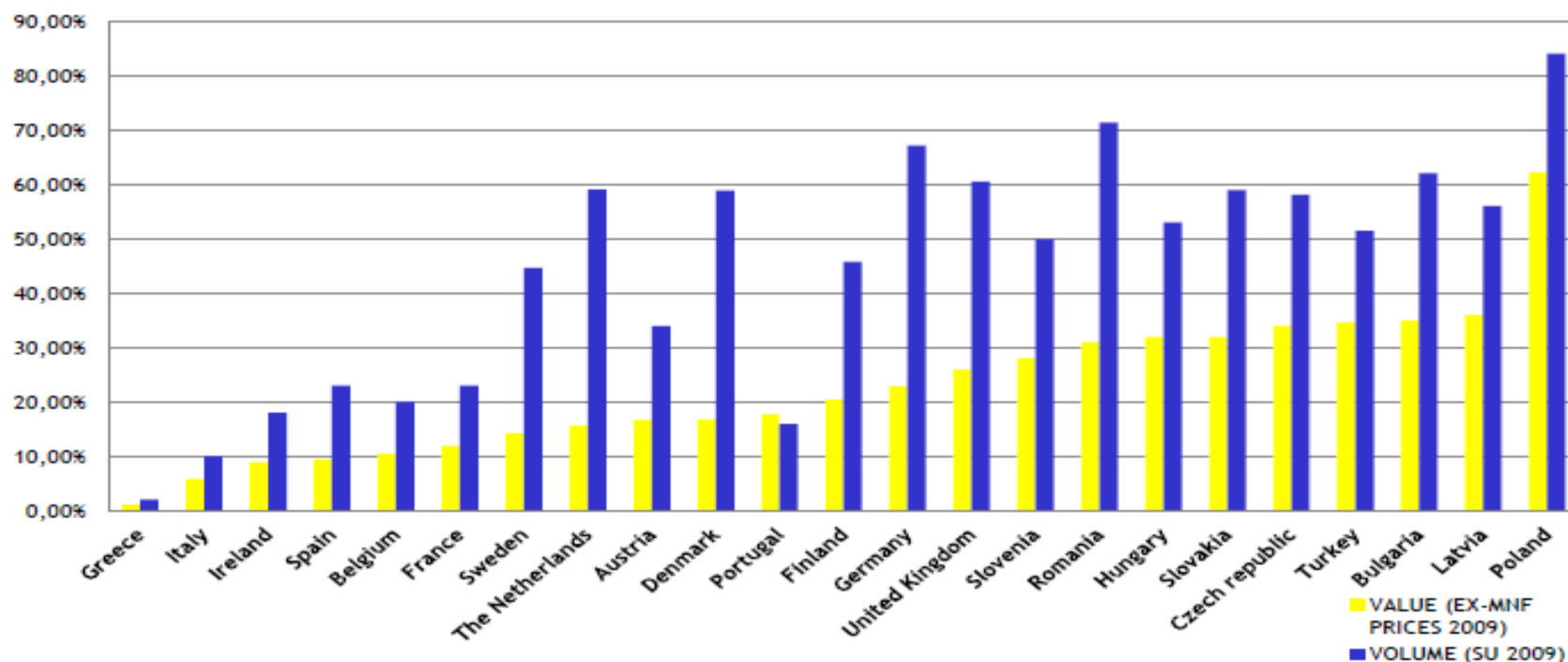
## Un marché dynamique mais une croissance qui marque le pas

### Evolution du marché des médicaments génériques



## Un marché encore en retrait par rapport aux autres marchés européens

### EU Generic Market Share 2009 - Total Market - Retail



# Génériques

Eléments non scientifiques régulant l'utilisation des génériques

- Manque de régulation internationale:  
QUALITE?
- Réaction défensive des Lab. Princes et les professionnels
- Confusion favorisée par les régulateurs

# Problèmes avec les HNF

- ❑ **Depuis novembre 2007, ↑ des effets indésirables associés aux HNF de Baxter aux EU**
  - **Surtout réactions allergiques**
    - ⇒ **nausées, vomissements, tr. respiratoires, hypotension, urticaire**
    - ⇒ **81 décès aux EU au 13 Avril 2008**
    - ⇒ **785 rapports de réactions allergiques**
  - **Centres d'hémodialyse (injection en bolus)**
  - **Injections intra-veineuse +++**
- ❑ **Retrait de 9 lots héparines de Baxter le 17 janvier 2008**

# Héparine Baxter aux USA

- **Achète « heparin Active Pharmaceutical Ingredient – API » de Scientific Protein Laboratory (Wisconsin)**
  - Héparine de muqueuses d'intestin de porc
  - Depuis mi-1990, approvisionnement réorienté vers la Chine (> 50% approvisionnement mondial porc)
  - Construction Laboratoire héparine API à Changzhou en 2000.
  - Approbation du laboratoire par la FDA en 2004





## « Usine » chinoise



This family-owned workshop in Xinwangzhuang, a village in Jiangsu Province, China, processes pig intestines. Mucous membranes from the intestines are used to make heparin (**The New York Times, March 30, 2008**)

A worker cleaned pig intestines in Xinwangzhuang, a Chinese village. Lining from the intestines is processed into crude heparin.



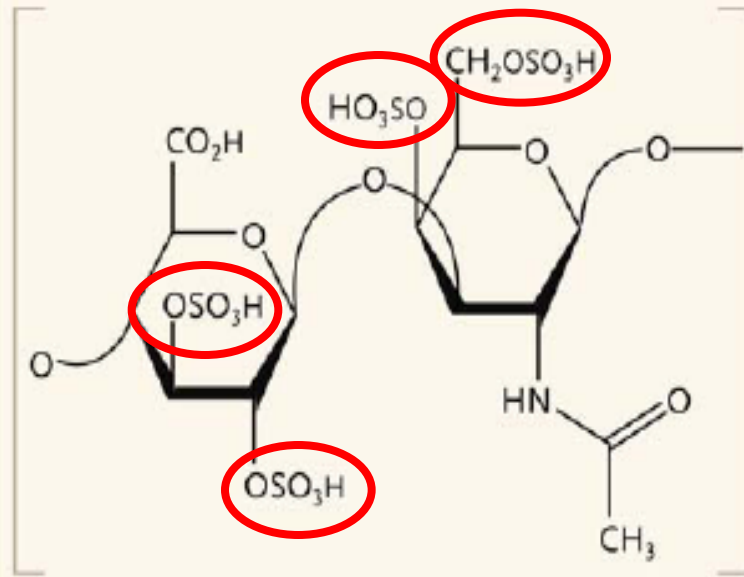
Workers sort pig intestines at a plant in China, the first step in producing the blood thinner heparin. (Qilai Shen/Bloomberg News)



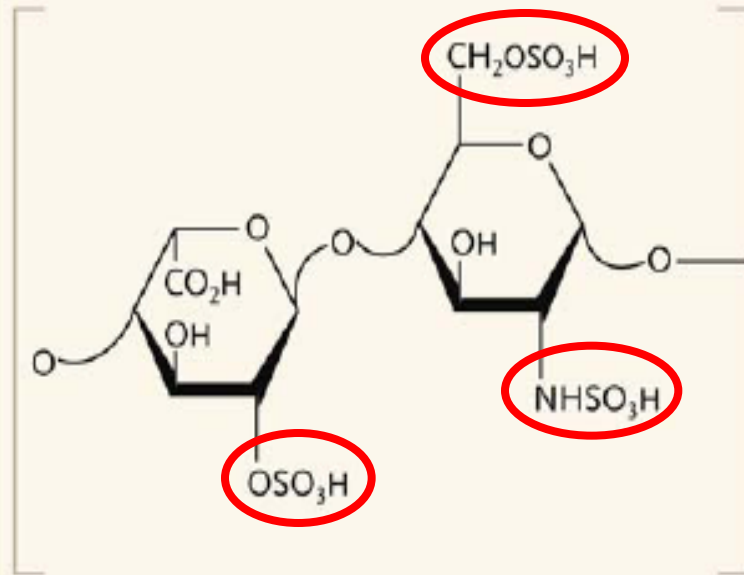
# Causes de la contamination ?

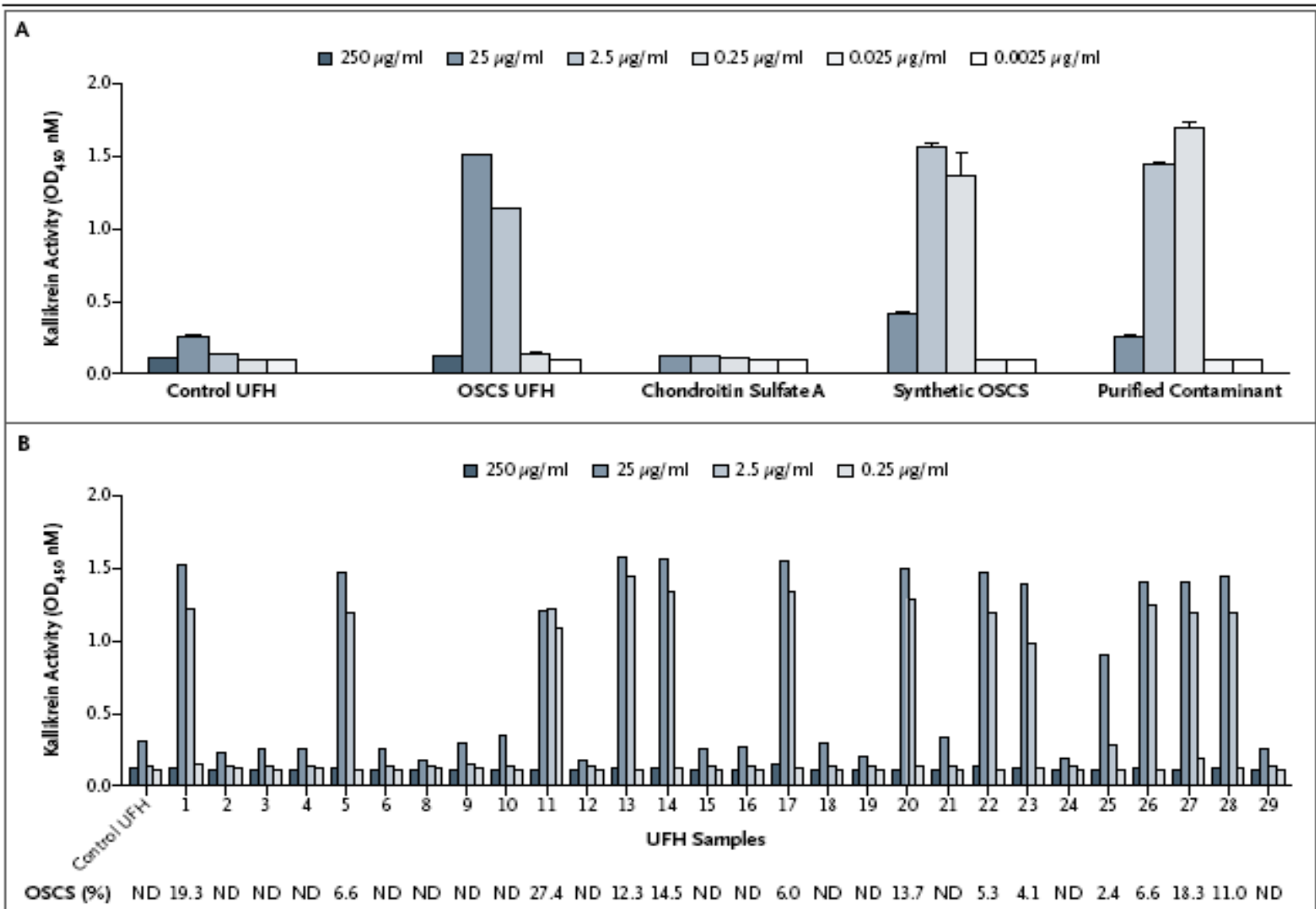
- ❑ **Contaminant : chondroïtine hypersulfatée (OSCS)**
  - **Quantité présente = 5 - 30%**
  - **Dans la matrice du cartilage**
  
- ❑ **Contamination**
  - **Accidentelle ?**
  - **Négligence ?**
  - **Intentionnelle ?**
    - **épidémie ayant décimé les porcs en Chine**
    - **adjonction d'un « contaminant » pour maintenir la production et diminuer les coûts ?**

A. OSGS



B. Heparin





**Figure 1.** Effect of OSCS on Kallikrein Activity.

Kishimoto et al. NEJM 2008;

# Contrôle des Autorités

- **2389 spécialités dont 491 princeps et 1851 génériques (78,2%)**
  - **Systematiques**
  - **Motivés (alertes,...)**
  - **Test de dissolution**
- **Maraninchi (Mars 2012):**
  - **Contrôles 2000-2005: taux de conformité G> P**
  - **Pb de matière première de *Chine et Inde* valable pour princeps et générique**
- **Contenu du dossier pharmaceutique**
- **Matière première/Fabrication produit fini**



Il n'y a qu'un original  
Plavix® : Clopidogrel hydrogène sulfate



**Plavix®  
Maintenant  
à moitié prix**

Quote-part 10%



**Plavix®**  
Clopidogrel hydrogène sulfate 75mg/300mg

Il n'y a qu'un original

sanofi aventis

Bristol-Myers Squibb

Clopidogrel-Mepha® 75

Protection favorable contre  
des événements thrombotiques¹

jusqu'à  
**62%**  
plus avantageux que l'original¹

nouveau



1 OFSP, LS, 1.2.2010

**Clopidogrel-Mepha® 75 Lactab®** C:1 Lactab® de Clopidogrel-Mepha® 75 contient: 75 mg clopidogrel sous forme de clopidogrel hydrochlorure. I: Prévention des accidents vasculaires ischémiques d'origine athéromatologique. En association avec l'AAAS chez les patients présentant un syndrome coronarien aigu sans sus-décalage du segment ST (angor instable ou infarctus du myocarde sans onde Q). Clopidogrel est employé pour la prévention des événements thrombotiques après pose de stent coronariens, en association avec l'AAAS. P-Prise 1 fois par jour au cours ou en dehors des repas. Prévention des accidents vasculaires ischémiques d'origine athéromatologique. 1 Lactab® 1 fois par jour. Syndrome coronarien aigu sans sus-décalage du segment ST et stent: dose de charge de 300 mg (4 Lactab®) au long cours 1 Lactab® 1 fois par jour (en association avec 75 à 325 mg par jour d'AAAS). Concernant les instructions spéciales pour le dosage, consulter le Compendium des Médicaments. CI: Hypersensibilité au principe actif ou à un autre composant du médicament; antécédents de réaction allergique à la ticlopidine. Lésions organiques susceptibles de saigner, accident vasculaire cérébral hémorragique en phase aiguë, insuffisance hépatique sévère, diarrhées hémorragiques, infarctus du myocarde récent après traitement fibrinolytique par la streptokinase. PCS: Tendance accrue aux saignements. RTE: Phase aiguë d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques, hypertension artérielle, opération avec risque hémorragique, en préopératoire. Si l'effet anti-agrégant plaquettaire n'est pas souhaitable: arrêter Clopidogrel-Mepha® 75 7 jours avant l'intervention; médicaments pouvant provoquer des lésions gastro-intestinales (p. ex. AINS), association avec l'aspirine (AAS), patients souffrant d'AIT. Grossesse/allaitement. Et: Fréquents: saignements et cas sévères de saignements gastro-intestinaux, purpura, ecchymoses; hématomes, dyspepsie, douleurs abdominales, diarrhée, éruptions cutanées. Occasionnels: leucopénie, éosinophilie, allongement du temps de saignement, diminution des plaquettes, ophtalmes, étourdissement, paresthésies, nausées, gastrite, flatulences, constipation, vomissements, ulcère gastrique ou duodénal, prurit. IA: Utiliser avec prudence: acide acétylsalicyllique (AAS), AINS, héparine, anti-GPIIb/IIIa ou thrombolytiques. Fibrinolytiques, warfarine, kétoconazole, rifampicine, amiodarone, fluconazole, voriconazole, micozazole, imatinib, delavirdine, ciclosporine, vérapamil, quindine, médicaments inhibiteurs du CYP 2C19 (IPP). Liste: B. [0310]

Pour les informations complètes consulter le Compendium Suisse des Médicaments. Vous trouverez d'autres informations sur Clopidogrel-Mepha® 75 à l'adresse de notre Service Littérature: medizinschweiz@mepha.ch  
Mepha Pharma SA, CH-4147 Aesch/BL, Téléphone 061 765 43 43, Fax 061 765 43 85, www.mepha.ch

Les médicaments à l'arc-en-ciel

mepha



Plavix®: Clopidogrel 75 mg / 300 mg. Indications: prévention des accidents vasculaires ischémiques d'origine athéromatologique tels que infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou eventuellement après un aneurisme cérébral fermé, infarctus du myocarde récent ou les cardiopathies déformées des ventricles inférieurs. En association avec l'AAAS chez les patients souffrant de syndrome coronarien aigu sans sus-décalage du segment ST (angor instable ou infarctus du myocarde sans onde Q). En association avec l'AAAS après hémostase chez les patients souffrant d'infarctus du myocarde aigu sans sus-décalage du segment ST. Prévention des événements thrombotiques après pose de stent coronariens, en association avec l'AAAS. Posologie: 1 comprimé pelliculé à 75 mg par jour. Syndrome coronarien aigu sans sus-décalage du segment ST et stent: dose de charge 300 mg (4 comprimés pelliculés à 75 mg) par jour. 1 comprimé pelliculé à 75 mg par jour au long cours ou association avec l'AAAS. Infarctus du myocarde récent après traitement fibrinolytique par la streptokinase: 1 comprimé pelliculé à 75 mg par jour avec un intervalle de charge en association avec l'AAAS. Contre-indications: hypersensibilité au principe actif ou à tout autre constituant du produit, lésions organiques susceptibles de saigner, insuffisance hépatique sévère, diarrhées hémorragiques. Précautions: éviter les patients ayant un risque hémorragique élevé; éviter les patients traités par l'AAAS, les AINS, les anticoagulants, les thrombolytiques; éviter surtout que possible amiodarone, fluconazole, voriconazole, micozazole, imatinib et delavirdine qui sont en même temps inhibiteurs du CYP 2C19 et 3A4; co-médication avec ciclosporine, vérapamil et quindine, inhibiteurs de l'HMG-CoA, devant être évitée; co-médication avec médicaments inhibant le CYP 2C19 (p. ex. les IPP) devant être évitée. Grossesse / Allaitement: administrer au cours de la grossesse uniquement à l'indication. Ne pas allaiter pendant le traitement. Effets indésirables: fréquents: éosinophilie, troubles gastro-intestinaux, troubles hémorragiques, troubles hémorragiques, prurit. Occasionnels: leucopénie, éosinophilie, allongement du temps de saignement à 300 mg. IA: Origine de l'effet: 1 Lactab® Mepha / Bristol-Myers Squibb, 1117 Perlestr. Pour une information détaillée, veuillez consulter le Compendium Suisse des Médicaments ou www.documed.ch. ¹donnés par les valeurs-médiales

# Antiagrégants plaquettaires oraux en pratique quotidienne

*Oral antiplatelet therapy in daily practice*

J.P. Collet\*, J. Silvain\*, G. Cayla\*, A. Bellemain-Appaix\*, G. Montalescot\*

## Génériques du clopidogrel

L'ère du 100 % Plavix® est terminée ! À ce jour, 7 génériques sont sur le marché et 13 vont arriver. Les évaluations de ces médicaments sont succinctes et ne reposent que sur des études de bioéquivalence chez le volontaire sain. Aucune donnée chez le patient n'a été notée. Les sels sont très divers et variés, avec possiblement des effets sur la tolérance digestive et l'absorption intestinale. Il faut donc, chez nos patients stentés et atteints de SCA, privilégier le véritable Plavix®, et ce d'autant que tous les génériques n'ont pas l'AMM dans le SCA et le stent ! Il faut donc mettre, pour le moment, "non substituable" en toutes lettres sur l'ordonnance de nos patients admis pour SCA ou chez qui un stent vient d'être posé.

A l'attention de M. André-Laurent PARODI  
Président  
Académie de Médecine  
16 Rue Bonaparte  
75006 Paris

Paris, le 12 Mars 2012

*Lettre recommandée AR*

Monsieur le Président,

Nous avons lu avec beaucoup d'attention le rapport sur les médicaments génériques publié par l'Académie de Médecine et nous nous sommes particulièrement alarmés de l'image déplorable diffusée par ce rapport sur le médicament générique, largement repris par les médias. Ce rapport va notamment à l'encontre des avis scientifiques internationaux.

Devant les conséquences sanitaires engendrées par cette publication et les interrogations légitimes des patients suscitées par ces écrits, nous sommes donc amenés à nous interroger sur les motivations qui ont conduit l'Académie de Médecine à élaborer ce rapport.

Ainsi, nous nous permettons de vous solliciter pour vous demander de nous communiquer, pour l'auteur de ce rapport et les personnes ayant apportées leur concours à son élaboration, l'ensemble des liens d'intérêt qu'ils ont pu contracter au cours de leur carrière et, le cas échéant, leur numéro d'inscription au Conseil National de l'Ordre des médecins.

La récurrence des prises de positions négatives du corps médical vis-à-vis de l'utilisation des médicaments génériques ne peut en effet nous laisser indifférents.

Vous comprendrez donc que, dans le contexte de transparence indispensable voulue par les Autorités, notamment au travers de la récente Loi relative au renforcement de la Sécurité Sanitaire du Médicament et des Produits de Santé, il est essentiel que cette transparence concerne l'ensemble des acteurs impliqués dans la diffusion d'informations auprès du public, particulièrement lorsqu'il s'agit d'une organisation estimable et référente comme celle que vous présidez.

# Les génériques sont-ils toujours le bon choix ?



**PROFESSEUR  
JEAN-PAUL  
TILLEMENT**  
Pharmacologue.  
Membre de l'Académie  
nationale de médecine.

Les médicaments génériques reproduisent des médicaments originaux, ou « princeps », dont le brevet est tombé dans le domaine public, permettant ainsi de les commercialiser à tarifs réduits, sous une forme pharmaceutique non obligatoirement identique, mais garantissant la même efficacité thérapeutique. Il faut encourager leur développement car ils permettent des économies substantielles et contribuent à résorber le déficit de la caisse Assurance-maladie. Cependant, les génériques, comme tout médicament, ne sauraient être prescrits sans tenir compte du patient auquel ils s'adressent et de la maladie à traiter.

En outre, deux conditions doivent être impérativement remplies au préalable. D'une part, il faut que les personnels de santé, médecins, mais aussi

pour que la substitution se fasse en toute sécurité et avec la même efficacité.

Des génériques ne sont proposés que pour les médicaments de grande diffusion, et un même médicament princeps peut être associé à plusieurs marques différentes de générique, de sorte qu'un même principe actif peut être dispensé successivement à un même patient avec des génériques de forme, de couleur et de conditionnement différents, au risque que le patient, ne faisant pas la différence entre le princeps et le générique ou entre deux génériques, prenne deux fois la dose prescrite ou même duplique dangereusement le traitement, avec des conséquences graves, comme on l'a vu récemment avec la prise simultanée de trois génériques d'un même antidépresseur.

## Risques de confusion

Or, si la loi permet une reproduction à l'identique, afin que le générique soit effectivement conforme au princeps par sa nature, sa présentation et sa composition, seuls les « autogénériques », fabriqués « maison » sur la même chaîne que le médicament princeps, répondent à cette exigence, puisqu'ils ne se différencient du princeps

d'autant moins explicite que la dénomination commune internationale (DCI), nom chimique du produit, n'est pas encore systématiquement utilisée.

Tous les génériques ne sont donc pas des copies conformes du médicament de référence, la plupart sont juste « similaires ». En effet, un médicament ne se réduit pas à sa substance active ; outre la présentation, la formule chimique de la molécule et les excipients, à savoir les substances qui l'accompagnent pour le rendre administrable, jouent aussi un rôle dans le traitement. Or, si la « bioéquivalence », exigée avant toute autorisation sur le marché (AMM) garantit que les quantités de substance active sont les mêmes, qu'elles sont libérées dans le tube digestif à des vitesses comparables et résorbées dans la circulation générale dans les mêmes conditions amenant à des concentrations sanguines identiques ou très proches, une marge différentielle est autorisée car, même si la quantité et l'efficacité de la molécule active sont identiques, les concentrations sanguines du médicament varient d'un sujet à un autre. Surtout, les excipients et la présentation peuvent ne pas être identiques.

Ces critères normalisés d'équivalence, parfaitement valables pour les médicaments courants, peuvent toutefois s'avérer inadaptés pour des médicaments dont une petite variation de concentration sanguine est susceptible de modifier significativement l'activité, en particulier chez des patients atteints de maladies chroniques. Dans ce cas, le médecin applique sur son ordonnance la mention « non substituable » pour alerter le pharmacien sur la particularité d'un patient à qui il vaut mieux donner le princeps. Ces médicaments « à marge thérapeutique étroite » concernent essentiellement le traitement de l'épilepsie, de l'hypothyroïdie, du diabète et de certaines maladies cardiaques. Par ailleurs, la

différence d'excipients confère au générique des propriétés physico-chimiques spécifiques susceptibles de produire des effets imprévus, voire indésirables qui, bien que rares, sont clairement identifiés. Ainsi, une simple différence de goût peut nuire à la bonne observance d'un traitement ; plus sérieusement, des cas de réactions allergiques ont été rapportés, du fait du changement d'excipients, et il a été montré pour certains antibiotiques injectables une moindre efficacité.

## Éviter les circuits parallèles

Le générique est soumis aux mêmes règles et aux mêmes contrôles que n'importe quel médicament s'agissant des matières premières, des sites de production et des produits finis. Pour autant, les médicaments n'échappent pas aux lois de la mondialisation, et les patients ont tendance à douter davantage de l'application de la réglementation et des contrôles pour les génériques, malgré les affirmations rassurantes des instances officielles. Les Français sont d'autant plus réticents que l'enjeu économique leur semble compter davantage que leur propre santé et le droit à substitution de leur pharmacien l'emporter sur l'avis de leur médecin.

C'est pourquoi il est essentiel que la dispensation d'un générique soit toujours accompagnée d'explications afin que tout risque de confusion soit écarté, mais aussi que le pharmacien s'assure, individuellement, du respect de la posologie préconisée, de la dose par prise, du nombre de prises par jour et du nombre de jours de traitement. Il convient aussi qu'en cas de moindre efficacité ou d'intolérance, le retour au princeps soit possible et que le médecin prescripteur, responsable du choix du traitement, puisse légitimement s'opposer à la substitution, comme l'a rappelé le Conseil national de l'ordre des médecins. En revanche, quand un



Les génériques ne sont pas des copies conformes des médicaments de référence : dosage, présentation et excipients peuvent varier. JOUBERT

patient refuse le générique en acceptant simplement de payer un surcoût, c'est le plus souvent irrationnel ou par habitude, mais aussi faute d'explications bien comprises au bon moment. L'informer, c'est lui redonner confiance, et le pharmacien a là un rôle irremplaçable à jouer. C'est pourquoi, de même qu'on ne saurait trop recommander d'éviter les circuits parallèles, comme Internet, il est vivement conseillé, pour garder toujours le même générique et éviter de jongler entre les boîtes, de rester fidèle à la même pharmacie, où, grâce au nouveau dossier pharmaceutique (DP), qu'il suffit de demander, confidentiel et consultable exclusivement avec son accord, le patient a toute garantie non seulement sur le choix du médicament, mais aussi par rapport au respect et au suivi de la prescription. ■

Les critères d'équivalence (...) peuvent s'avérer inadaptés pour des médicaments dont une petite variation de concentration sanguine est susceptible de modifier significativement l'activité

pharmaciens, infirmiers et aides-soignants, puissent identifier facilement la substance active, quelle que soit sa présentation pharmaceutique, afin d'éviter tout risque de confusion pouvant faire passer que le princeps et ses génériques ou les différents génériques d'un même princeps sont des molécules différentes. D'autre part, la substance active doit être équivalente en nature et en dose

que par un prix réduit du fait qu'il n'intègre plus le coût de la recherche. Pour les autres, la seule mention manuscrite du pharmacien sur la boîte ne suffit pas toujours à justifier que des comprimés soient, par exemple, remplacés par des gélules dans des conditionnements de forme, de taille et de couleur différentes, le tout sous une marque commerciale inconnue et avec une notice

LE FIGARO 21 Juin 2012

## **Forum patient**

**Bravo Lilou 1716 ! Effectivement, les génériques sont des sous-médicaments, aussi chers, moins efficaces et avec plein d'effets secondaires, fabriqués par des laboratoires copieurs qui n'ont pas financé la recherche ayant abouti à la molécule originale, et la plupart du temps fabriqués à l'étranger au détriment des laboratoires et des chercheurs français, tout cela aux frais de notre CPAM, donc de ceux qui financent notre couverture sociale. Lamentable ! Et comme nous savons que la CPAM a la volonté de pratiquer la médecine à la place de nos médecins, attendons-nous à des lendemains médicaux catastrophiques pilotés par les chéris du nouveau pouvoir, les fonctionnaires et les syndicats, tous sommités médicales, comme l'on sait...**

# Plavix<sup>®</sup> (clopidogrel) et ses génériques : parfait exemple de confusion réglementaire, au profit de qui ?

DCI

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<sup>®</sup> 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 principe Plavix<sup>®</sup> : Clopidogrel Winthrop<sup>®</sup> 75 mg, Sanofi Pharma Bristol-Myers Squibb SNC. Les indications du Plavix<sup>®</sup> et Clopidogrel Winthrop<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> GmbH possèdent l'intégralité des indications du Plavix<sup>®</sup> alors que d'autres tels que Clopidogrel Sandoz<sup>®</sup> ne mentionnent pas l'indication sous brevet (2) !

**Rev Prescr, 2010, 321:553**

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<sup>®</sup> » ;
- 2009 : « Limiter les pertes et la baisse de cotation en distribuant son propre générique du Plavix<sup>®</sup>, c'est la toute nouvelle stratégie imaginée par le laboratoire français Sanofi. Avec près de 3 milliards d'euros générés chaque année, Plavix<sup>®</sup> est un blockbuster, le 4<sup>e</sup> 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 [...]) ».

# QUALITE: inefficacité

- **Effets objectifs ou subjectifs: difficulté de la mise en évidence**
- **Génériques?**
  - Identification du Laboratoire génériqueur
  - Identification du Service de Pharmacovigilance
- **Acte de substitution?**
  - Type de pathologie
  - Type de patients

# 1) Antiépileptiques

## Utilisation des médicaments génériques des anti-épileptiques en France : résultats d'une enquête auprès des neurologues et revue de la littérature

---

A. Biraben<sup>1</sup>, B. De Toffol<sup>2</sup>, F. Semah<sup>3</sup>, T. Rouaud<sup>1</sup>

<sup>1</sup> CHU de Rennes, service de Neurologie, Hôpital Pontchaillou, Rennes.

<sup>2</sup> CHU de Tours, service de Neurologie, Hôpital Bretonneau, Tours.

<sup>3</sup> SHFJ/CEA, Orsay et service de neurologie, hôpital Sainte Anne, Paris.

Reçu le : 29/06/2006 ; Reçu en révision le : 27/10/2006 ; Accepté le : 21/12/2006.

### RÉSUMÉ

**Introduction.** L'utilisation des médicaments génériques en épileptologie connaît un véritable essor mais reste controversée. **Objectifs et méthode.** Le but de cette enquête fut de connaître l'avis des neurologues libéraux et des épileptologues hospitaliers français concernant l'utilisation des médicaments génériques dans l'épilepsie en terme de tolérance, d'efficacité et d'impact clinique éventuel. Un questionnaire simple leur fut adressé et toutes les réponses collectées de décembre 2005 à mars 2006. **Résultats.** 312 neurologues ont répondu au questionnaire. Peu ont prescrit des médicaments génériques mais peu ont mentionné que leur prescription soit non substituable. En majorité gênés par une prescription substituée sans leur accord par le pharmacien, un tiers a rapporté des récurrences de crises ou des effets secondaires nouveaux après substitution et 70 p. 100 des appels téléphoniques supplémentaires de leurs patients. **Discussion.** La réticence des prescripteurs face aux médicaments génériques antiépileptiques a des causes multiples : absence d'étude contrôlée comparant médicament générique et produit princeps, substitutions faites à leur insu au gré des marchés, absence d'information suffisante des laboratoires « génériques », dimension symbolique du traitement de la maladie chronique et, surtout, crainte d'une récurrence de crises potentiellement graves chez un épileptique contrôlé. **Conclusion.** Une évaluation rigoureuse des conséquences de la substitution dans l'épilepsie doit être menée.

**Mots-clés :** Médicaments génériques • Antiépileptiques



# **Efficacy and Safety of innovator versus generic drugs in patients with epilepsy: a systematic review**

**Pharmacotherapy**, (2012, 4:314-22)

- **Recherche bibliographique, Cochrane**
- **Carbamazepine, phénytoïne, acide valproïque**
  - **Essais cliniques générique/nouveau**
    - **Pas d'augmentation de crises**
    - **Pas d'augmentation d'arrêt pour inefficacité ou Els**
- **Etudes observationnelles:**
  - **La substitution (princeps/Gé ou Gé/Gé) augmente l'hospitalisation**

# Refilling and Switching of Antiepileptic Drugs and Seizure-Related Events

JJ Gagne<sup>1</sup>, J Avorn<sup>1</sup>, WH Shrank<sup>1</sup> and S Schneeweiss<sup>1</sup>

We sought to estimate the risk of seizure-related events associated with refilling prescriptions for antiepileptic drugs (AEDs) and to estimate the effect of switching between brand-name and generic drugs or between two generic versions of the same drug. We conducted a case–crossover study using health-care databases from British Columbia, Canada, among AED users who had an emergency room visit or hospitalization for seizure (index seizure-related event), defined using *International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification* (ICD-9) codes 345.xx (epilepsy and recurrent seizures) and 780.3x (convulsions), between 1997 and 2005. AED prescription refilling itself was associated with 2.3-fold elevated odds of seizure-related events when the refill occurred within 21 days before the index event (odds ratio (OR) 2.31; 95% confidence interval (CI) 1.56–3.44). The OR was 2.75 (95% CI 0.88–8.64) for refills that involved switching, yielding a refill-adjusted OR for switching of 1.19 (95% CI 0.35–3.99). Refilling the same AED prescription was associated with an elevated risk of seizure-related events whether or not the refill involved switching from a brand-name to a generic product.

# Générique/Générique

- **Rapport AUC et Cmax entre génériques et princeps (pour comparer leurs biodisponibilités), à partir des données de 258 études de bio-équivalence réalisées pour 141 génériques d'anti-épileptiques homologués aux USA.**
- **carbamazépine, divalproate, gabapentine, lamotrigine, lévétiracétam, oxcarbazépine, topiramate et zonisamide**
  - **G/P: AUC <15%**
  - **595 paires: 17% AUC et 39% Cmax**
  - **6 paires oxcarbazépine (21 combinaisons)- AUC: 25-30%**

**Substitution d'un générique par un autre?**

## 2) Lévothyroxine

	Lévothyrox®	Lévothyroxine Biogaran®	Lévothyroxine Ratiopharm®
<b>Dosages disponibles</b>	Cp de 25 µg à 200 µg cp sécable	Cp de 25 µg à 200 µg cp sécable	Cp de 25 µg à 200 µg cp sécable
<b>Date d'AMM</b>	02/06/1980 (50 µg) 08/02/1982 (100 µg) 26/01/1988 (25, 75, 150 µg) 09/02/1999 (125, 175, 150 µg)	30/03/2009	19/10/2009
<b>Date de commercialisation</b>		06/11/2009	19/07/2010
<b>Date d'inscription au répertoire des génériques</b>	08/06/2010 (princeps)	08/06/2010	19/07/2010
<b>Principe actif</b>	Lévothyroxine sodique	Lévothyroxine sodique	Lévothyroxine sodique
<b>Excipients</b>	Lactose monohydraté, amidon de maïs, gélatine, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium	Cellulose microcristalline, hypromellose, stéarate de magnésium, mannitol (E421)	Cellulose microcristalline, hydroxypropylméthyl cellulose, stéarate de magnésium, mannitol

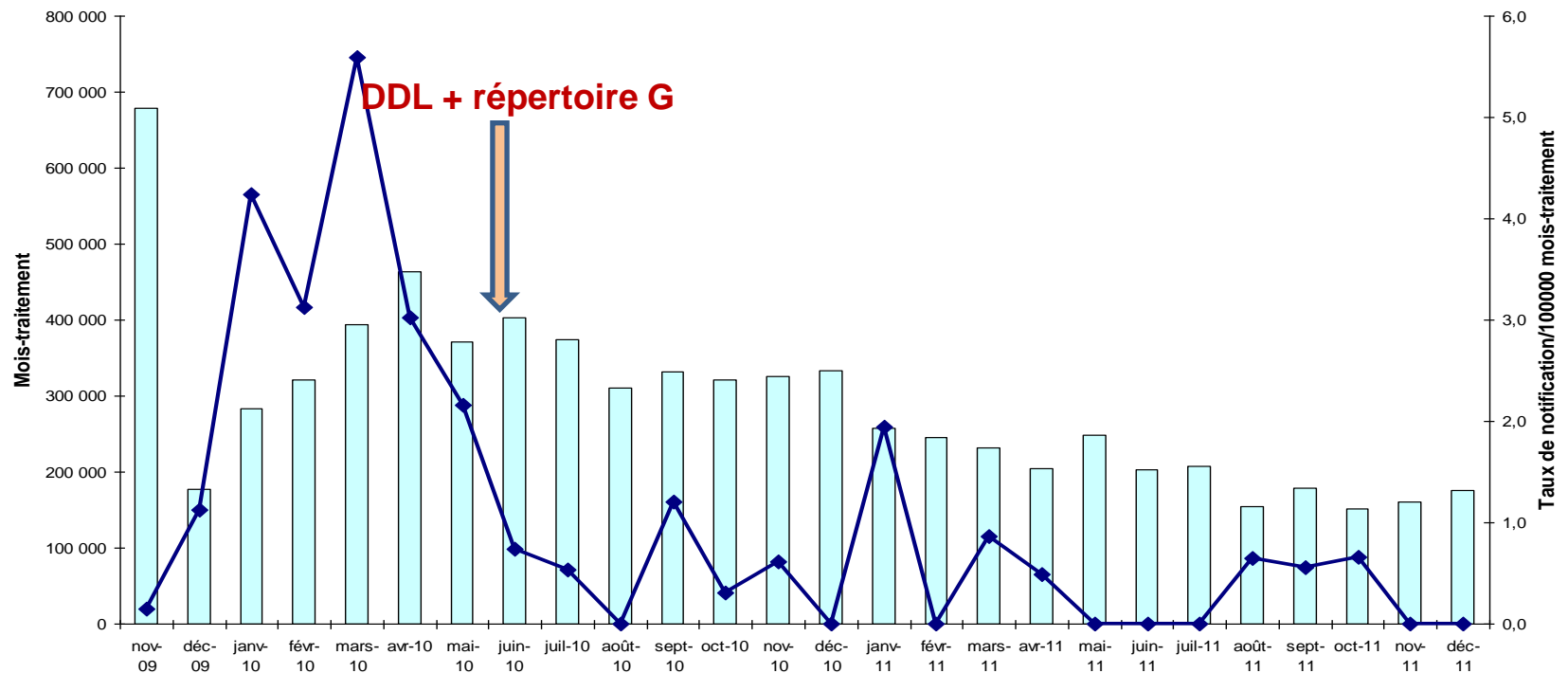
NB : Spécialités SERB non inscrites au répertoire des génériques

- **Nombre significatif de notifications de perturbation de l'équilibre thyroïdien lors d'une substitution P/G**
- **Enquête officielle ouverte le 20.09.2010**
- **Objectif : Evaluer les risques liés à une substitution entre deux spécialités à base de lévothyroxine**
- **1<sup>er</sup> et 2<sup>ème</sup> rapports : période du 06.11.2009 au 30.06.2011**
  - **Décroissance du signal dans le temps pour les G**
  - **Existence d'un taux de notification même pour le P**
  - **Spécifications pharmaceutiques différentes entre P et G : explication possible des cas de déséquilibre de la pathologie thyroïdienne ?**

- **Avis du département pharmaceutique**
  - **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 95.0-105.0 % pour toutes les spécialités : maîtrise de la variabilité de teneur en LT4**
- **Poursuite de l'enquête sur le 2<sup>ème</sup> semestre 2011 pour confirmer la disparition du signal**

# Résultats (1) : Lévothyroxine BIOGARAN®

Figure 1 : Evolution mensuelle du taux de notification  
Levothyroxine Biogaran  
période du 06/11/2009 au 31/12/2011



Taux de notif global 2011 : 0,45 pour 100 000 mois-ttt

## **Conclusion - Propositions**

- **Harmonisation des AMM Lévothyrox® et ses génériques en terme de spécifications de teneur en LT4**
- **Maintien de la mise en garde du Répertoire des génériques jusqu'à la fin de la période d'harmonisation des spécifications**
- **Harmonisation des RCP des différentes spécialités (en particulier sur la rubrique IAM)**
- **Poursuite de la surveillance dans l'attente de la mise sur le marché des lots conformes aux nouvelles spécifications de teneur en LT4**





ELSEVIER

International Journal of Antimicrobial Agents 30 (2007) 93–100

INTERNATIONAL JOURNAL OF  
**Antimicrobial  
Agents**

www.ischemo.org

### 3) ANTIBIOTIQUES Letters to the Editor

Generic substitution of itraconazole resulting in sub-therapeutic levels and resistance

For 4 years, itraconazole levels remained in the therapeutic range. However, 2 months after substitution to generic itra-

#### Generic Vancomycin Products Fail *In Vivo* despite Being Pharmaceutical Equivalents of the Innovator<sup>V</sup>

Omar Vesga,<sup>1,2\*</sup> Maria Agudelo,<sup>1,3</sup> Beatriz E. Salazar,<sup>1,4</sup>  
Carlos A. Rodriguez,<sup>1,5</sup> and Andres F. Zuluaga<sup>1,5</sup>

*GRIPE (Grupo Investigador de Problemas en Enfermedades Infecciosas),<sup>1</sup> Section of Infectious Diseases, Departments of Internal Medicine and Pharmacology,<sup>2</sup> Biomedical Sciences Corporation,<sup>3</sup> Department of Microbiology and Parasitology,<sup>4</sup> and Department of Pharmacology and Toxicology,<sup>5</sup> University of Antioquia Medical School, Medellin, Colombia*

Received 24 July 2009/Returned for modification 23 October 2009/Accepted 1 June 2010

Generic versions of intravenous antibiotics are not required to demonstrate therapeutic equivalence with the innovator because therapeutic equivalence is assumed from pharmaceutical equivalence. To test such assumptions, we studied three generic versions of vancomycin in simultaneous experiments with the innovator and determined the concentration and potency of the active pharmaceutical ingredient by microbiological assay, single-dose pharmacokinetics in infected mice, antibacterial effect by broth microdilution and time-kill curves (TKC), and pharmacodynamics against two wild-type strains of *Staphylococcus aureus* by using the neutropenic mouse thigh infection model. The main outcome measure was the comparison of magnitudes and patterns of *in vivo* efficacy between generic products and the innovator. Except for one product exhibiting slightly greater concentration, vancomycin generics were undistinguishable from the innovator based on concentration and potency, protein binding, *in vitro* antibacterial effect determined by minimal inhibitory or bactericidal concentrations and TKC, and serum pharmacokinetics. Despite such similarities, all generic products failed *in vivo* to kill *S. aureus*, while the innovator displayed the expected bactericidal efficacy: maximum antibacterial effect ( $E_{max}$ ) (95% confidence interval [CI]) was 2.04 (1.89 to 2.19), 2.59 (2.21 to 2.98), and 3.48 (2.92 to 4.04) versus 5.65 (5.52 to 5.78)  $\log_{10}$  CFU/g for three generics and the innovator product, respectively ( $P < 0.0001$ , any comparison). Nonlinear regression analysis suggests that generic versions of vancomycin contain inhibitory and stimulatory principles within their formulations that cause agonistic-antagonistic actions responsible for *in vivo* failure. In conclusion, pharmaceutical equivalence does not imply therapeutic equivalence for vancomycin.

# Generic antibiotic drugs: Is effectiveness guaranteed?

## *Génériques d'antibiotiques : quelle garantie d'efficacité ?*

R. Gauzit \*, M. Lakdhari

*Unité de réanimation, Hôtel Dieu, place du Parvis-de-Notre-Dame, 75781 Paris cedex 04, France*

Received 3 October 2011; accepted 11 October 2011

Available online 4 April 2012

---

### Abstract

There are recently published arguments suggesting all generic antibiotic drugs do not present the full reliability needed to claim therapeutic equivalence with branded drugs. The problem is especially crucial for generic intravenous drugs, which do not need any bioequivalence study before they can be marketed. The evaluation of generic antibiotic drug effectiveness yields an important dispersion of results according to antibiotic agents and for the same antibiotic agent all generic drugs are not equivalent. There are differences at all levels: drug components, levels of impurity, pharmacokinetics, pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship, in vitro effectiveness, therapeutic effectiveness in experimental models, etc. So that finally, the specifications approved in the initial submission file of a brand name drugs are not always respected by a generic drug. There is also a specific problem of taste and treatment acceptability for pediatric oral antibiotic drugs. Available data on clinical effectiveness is excessively rare. The marketing of a great number of generic drugs of the same specialty is followed by a sometimes very important increase of their use, even in countries where consumption is low. The corollary of this increase in consumption is an increase of resistance, and this is especially true for oral fluoroquinolones. Even if most of this information needs to be verified, it seems necessary to review regulations for marketing authorization of generic antibiotic drugs.

© 2011 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

*Keywords:* Antibiotics; Branded drugs; Effectiveness; Generic drugs; Therapeutic equivalence

- ✓ Stabilité
- ✓ Bioéquivalence Bactéricidie in vitro/in vivo
- ✓ Pédiatrie: « test de palatabilité »

# ✓ Effet in vitro

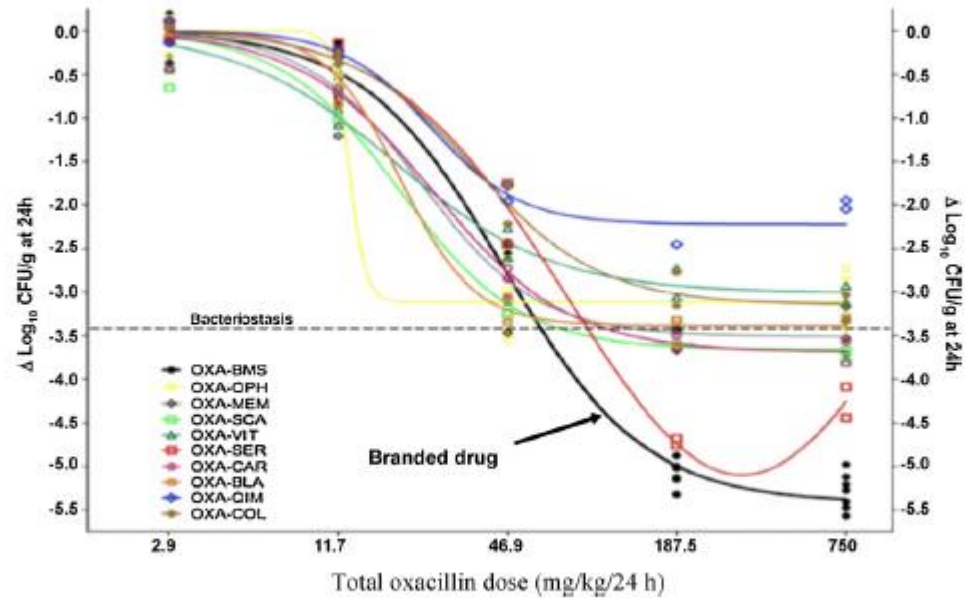


Fig. 1. Dose/response relationship for branded drugs and nine generic oxacillin drugs in a model of thigh infection in neutropenic mice [17]. For eight generic drugs: bactericidal effectiveness inferior to branded drugs ( $P < 0.0001$ ). For one generic drug (red curve): presence of an "Eagle" effect.

Relation dose/réponse du princeps et de neuf génériques d'oxacilline dans le modèle d'infection de la cuisse de souris neutropénique [17].

## ✓ Effets Cliniques

Table 2

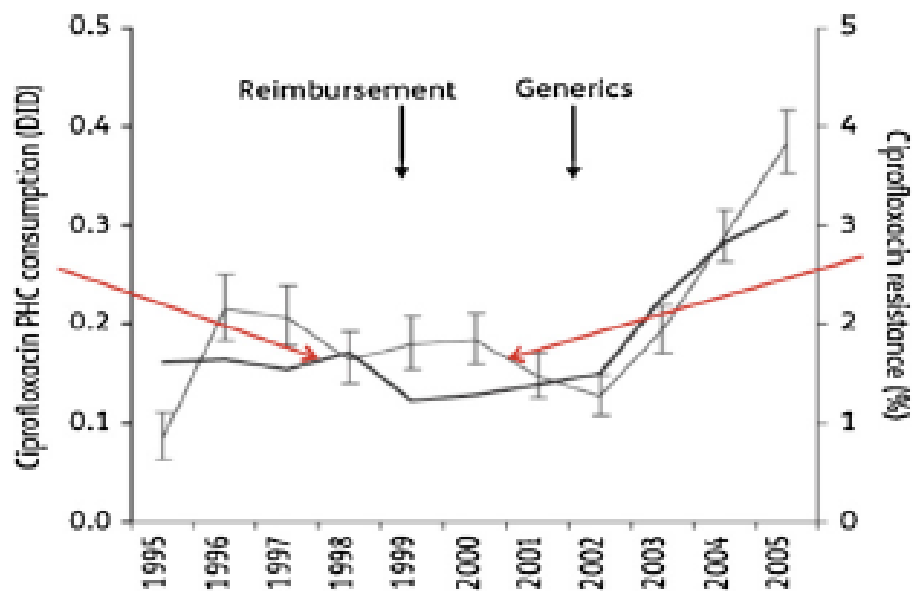
Antibioprophylaxis with branded cefuroxime versus generic drugs, incidence of postoperative infections after coronary surgery [25].

*Antibioprophylaxie par céfuroxime princeps versus générique : incidence des infections postopératoires après chirurgie coronarienne [25].*

Postoperative infections	Branded CFX (n = 313) n (%)	Generic CFX drugs (n = 305) n (%)	
OSI	6 (1.9)	31 (10.1)	<i>P</i> < 0.0001
Bacteremia	2 (0.6)	8 (2.6)	<i>P</i> = 0.10
Septic shock	0 (0)	2 (0.04)	<i>P</i> = 0.04
Total	8 (2.5)	39 (12.8)	<i>P</i> < 0.001

CFX: cefuroxime; OSI: operative site infection; *P* < 0.05: statistically significant.

## ✓ Effets « collatéraux »



PHC consumption: consumption by primary health care patients.

DID: defined daily dose/1,000 inhabitants/day.



**GEMME**  
générique, même médicament

Participer à l'évolution  
du modèle de santé français

Le médicament générique

Qui sommes-nous ?

Nos actions

Nos engagements

Nos propositions

Toutes les FAQ

### Le médicament générique

Efficace

Sûr

Un peu d'histoire

Chiffres-clés

Contexte et perspectives

### Son marché

Le marché mondial et européen

Un nouveau modèle économique pour la santé

Le modèle français, unique et performant mais...

Source d'économies

### Son cadre réglementaire

L'AMM et le Répertoire

Un attachement à la propriété intellectuelle

Le droit de substitution des

### A LA UNE

Edit

### 3 propositions majeures du GEMME

Un parcours de soin élargi et une implication des médecins

Répertoire et substitution : élargir plus encore !

Un soutien renforcé des pharmaciens

 OK

### Médecins généralistes

Notre enquête sur votre perception du générique.

en savoir +

### Documents de référence

- [Avenant V](#)
- [Communiqué de presse CSIS](#)
- [La spécialité générique](#)

### ACTUALITÉS

#### Les objectifs de substitution de 2010

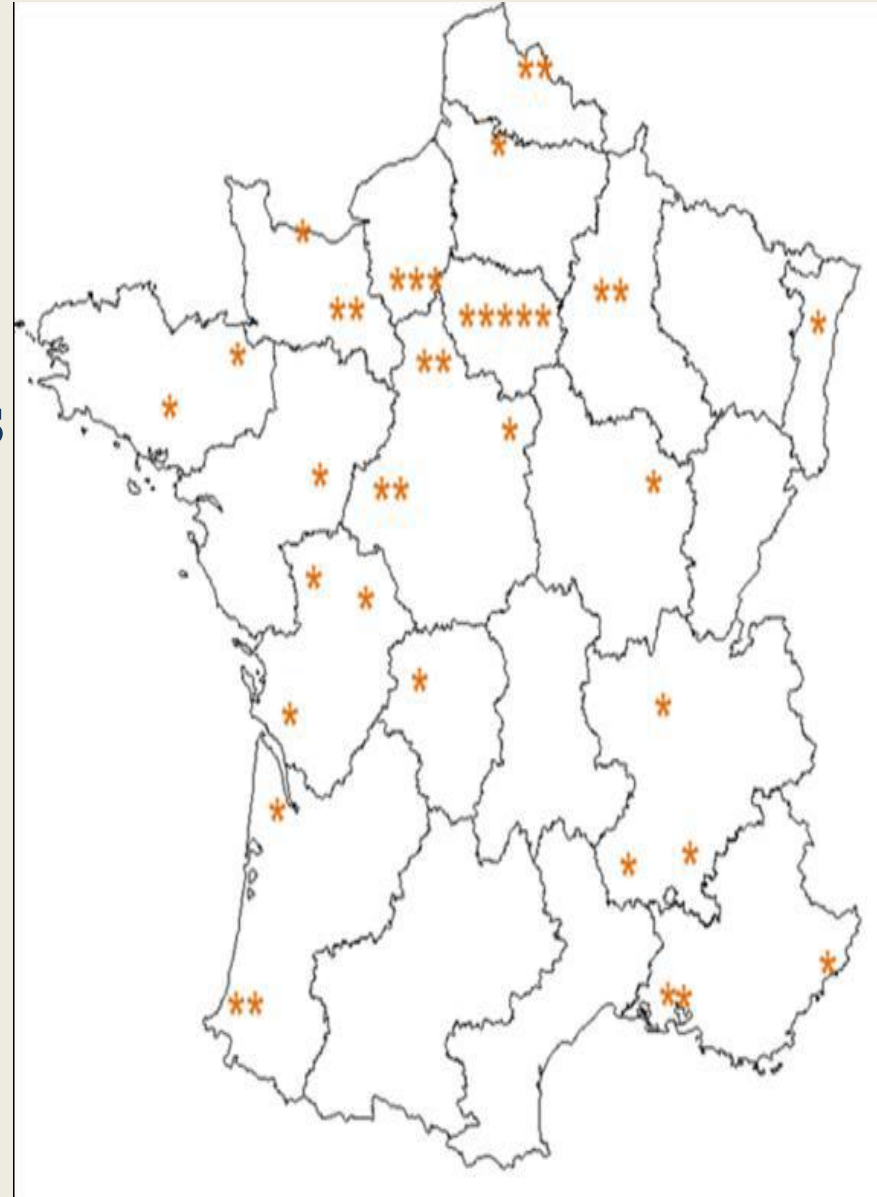
L'avenant V de l'accord fixant les objectifs de délivrance de spécialités génériques pour 2010 a été signé le 15 décembre 2009. Cet avenant fixe l'objectif national de pénétration des génériques à 80% pour l'année 2010 sur la base du répertoire de référence au 30 juin 2009.

### Fiches Points de repère

- [Le rôle industriel des](#)

# Apport social

- Production majoritairement Française ou Européenne
- 120 établissements- inspection 2 fois tous les 5 ans
- **2008: 95% en Europe dont 57% en France**
- 10000 emplois!



# Discussion

- ***ECONOMIE ET ACCÈS AUX MÉDICAMENTS***
  - Pays en difficulté: accès plus facile aux médicaments (HIV en Afrique)
  - Pays riches: oblige les laboratoires princeps à baisser le prix
- ***CONTRÔLE***: tout le monde peut tricher (Prothèses mammaires)
  - Prise de conscience d'accentuer le contrôle lorsqu'il y a décentralisation
  - **Exigence d'une traçabilité**: apaiser les rumeurs non fondées
- ***PHARMACO-ÉCONOMIE***: non disponible
- ***GÉNÉRIQUE/SUBSTITUTION?***
  - Pathologie chronique à marge étroite (antiépileptique, hypoglycémiant, antibiotique,...)
- **Génériques des médicaments SMR faible?**

- Harmoniser les Gammes
- Harmoniser les RCP

# Conclusion

**Ce n'est pas un problème de Santé Publique,  
mais éviter la « Substitution latrogène »**

**La Médecine est un Art et pas une Science  
exacte!**