



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2015

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**L'efficacité thérapeutique d'un médicament générique est-elle identique à celle du médicament d'origine ?  
Une revue de littérature.**

Présentée et soutenue publiquement le 11 juin 2015 à 16 heures 30  
au Pôle Recherche  
**Par Gabriel VENNER**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Jacques CARON**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Marc HAZZAN**

**Madame le Docteur Sophie GAUTIER**

**Monsieur le Docteur Marc BAYEN**

**Directeur de Thèse :**

**Monsieur le Docteur Marc BAYEN**

---

## **Avertissement**

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

## Liste des abréviations

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

CEE : Communauté Economique Européenne

CsA : Ciclosporine A

Cmax : Concentration maximale

CNAMTS : Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés

CPMP : Committee for Proprietary Medical Products

EMA : Agence Européenne du Médicament

EMA : Agence Européenne pour l'Evaluation des Médicaments

E. COLI : *Escherichia coli*

FDA : Food and Drug Administration

HAS : Haute Autorité de Santé

HDL-C : High Density Lipoprotein Cholesterol

IGAS : Inspection Générale des Affaires Sociales

IC : Intervalle de confiance

IPP : Inhibiteur de la Pompe à Proton

LDL-C : Low Density Lipoprotein Cholesterol

OR : Odd ratio

PCR : Polymerase Chain Reaction

P4P : Paiement à la Performance

ROSP : Rémunération sur Objectifs de Santé Publique

RR : Risque Relatif

SNIIRAM : Système National d'Informations Inter-Régimes de l'Assurance  
Maladie

SSC : Surface Sous la Courbe

SUDOC : Système Universitaire de Documentation

Tmax : temps correspondant à la concentration maximale

TSH : Thyreo Stimulating Hormone

UNCAM : Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

## Table des matières

<b>Résumé .....</b>	<b>1</b>
<b>Introduction .....</b>	<b>3</b>
I. Définitions.....	5
A. Médicament générique.....	5
B. Le principe actif .....	5
C. Biodisponibilité .....	6
D. Bioéquivalence .....	6
E. Les autogénériques.....	6
II. Historique .....	7
III. Exigences pour l’Autorisation de Mise sur le Marché d’une spécialité générique.....	8
IV. L’Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) des médicaments au sein de la Communauté Economique Européenne (CEE) : une reconnaissance mutuelle ...	9
V. Les critiques envers les médicaments génériques .....	10
F. L’intervalle de bioéquivalence .....	10
G. Des médicaments de moins bonne qualité.....	11
H. Risque d’erreur de prise.....	12
I. Manque de contrôle sur les lieux de fabrication et fabrication à l’étranger HORS Union Européenne.....	12
J. Consistance.....	13
<b>Matériels et méthodes.....</b>	<b>15</b>
I. Bases de données interrogées .....	15
II. Les mots clefs de la recherche .....	16
III. Les équations MESH de recherche .....	16
IV. Les critères d’inclusion .....	17
V. Analyse des articles.....	17
<b>Résultats .....</b>	<b>19</b>
I. Diagramme de flux de la revue systématique.....	19
II. Les articles sélectionnés pour l’étude .....	20
III. Analyse des articles.....	23
A. Article 1 .....	23
B. Article 2 .....	26
C. Article 3 .....	30
D. Article 4 .....	33
E. Article 5 .....	38
F. Article 6 .....	41
G. Article 7 .....	43
H. Article 8 .....	45
I. Article 9 .....	47
J. Article 10 .....	49
K. Article 11.....	51
L. Article 12 .....	53
M. Article 13 .....	56
N. Article 14 .....	59
O. Article 15 .....	60

---

<b>Discussion .....</b>	<b>63</b>
I. La levothyroxine.....	63
II. Les antibiotiques.....	64
III. Les dispositifs transdermiques contenant du fentanyl .....	66
IV. Les antiépileptiques.....	66
V. Les statines .....	67
VI. Les Inhibiteurs de la Pompe à Proton.....	68
VII. Les biphosphonates.....	68
VIII. Le salbutamol inhalé.....	69
IX. Le clopidogrel .....	69
X. Les antihypertenseurs .....	69
XI. Les anticoagulants.....	70
XII. Les immunosuppresseurs (mycophénolate mofétil,tacrolimus,ciclosporine)	70
XIII. Les limites de cette étude.....	73
<b>Conclusion.....</b>	<b>74</b>
<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>76</b>
<b>Annexes .....</b>	<b>80</b>
Annexe 1 : Le score de JADAD (23) .....	80
Annexe 2 : Liste de contrôle CONSORT (25).....	81
Annexe 3 : Les résultats des analyses et les articles : CD joint .....	82

## RESUME

### **Contexte :**

Les médicaments génériques sont de plus en plus plébiscités, cependant le doute sur une efficacité thérapeutique équivalente persiste chez nombre de patients et de médecins. L'objectif principal de cette étude était de réaliser une revue de la littérature à la recherche d'études comparant strictement l'efficacité thérapeutique des médicaments génériques avec les princeps.

### **Méthode :**

Elle a été menée en suivant les règles du Prisma Statement et réalisée en interrogeant les bases de données informatiques. Les études incluses étaient en français ou en anglais, de 2000 à 2014 inclus, in vivo, européennes. Les articles ont été analysés par deux lecteurs indépendants.

### **Résultats :**

645 articles ont été trouvés et 15 correspondaient aux critères d'inclusion. Parmi eux, un concernait le salbutamol, un les antibiotiques, un les IPP, deux les biphosphonates et ils n'avaient pas permis de démontrer une équivalence thérapeutique par manque de qualité méthodologique. Deux traitaient des statines, deux des antihypertenseurs et permettaient de montrer une équivalence. Six études concernaient les immunosuppresseurs : trois la ciclosporine dont une de mauvaise qualité, une démontrant l'équivalence et une autre une non équivalence mais avec des limites méthodologiques. Deux sur le tacrolimus, une démontrant l'équivalence et une ne permettant pas de conclure. Les auteurs mettaient en avant des concentrations différentes avec les génériques et rejoignaient certaines recommandations. Une sur le mycophenolate mofétil démontrait l'équivalence.

Il a été difficile de trouver des études comparant strictement l'efficacité thérapeutique et elles présentaient soit des erreurs méthodologiques importantes soit démontraient une efficacité thérapeutique avec un niveau de preuve faible.

Selon nos critères d'étude il n'y avait pas d'article concernant: les antiépileptiques, la levothyroxine, les patchs de fentanyl, le clopidogrel, les anticoagulants.

**Conclusion :**

Notre travail a permis de mettre en évidence une efficacité thérapeutique identique de la simvastatine, de l'atorvastatine, des antihypertenseurs, du tacrolimus et du mycophenolate mofetil dans la littérature mais avec des études de faible niveau de preuve. Elle a permis de retrouver la nécessité de dosage du tacrolimus comme évoqué dans certaines recommandations.

## INTRODUCTION

Les médicaments génériques sont de plus en plus plébiscités par les gouvernements au travers d'une politique de santé favorable à leur développement. D'une part les pays pauvres ou en voie de développement y voient une possibilité d'accès aux soins pour le plus grand nombre alors que les pays développés espèrent par cette voie des économies dans le budget de la santé qui croît constamment avec le vieillissement de la population.

Ainsi l'accès au traitement antirétroviral pour le VIH est accessible pour 9,7 millions de personnes dans les pays à revenus faibles et intermédiaires en 2012 contre 300 000 dans les années 1990, car son prix est passé de 10000 dollars par an et par patient à 140 dollars et ceci en grande partie grâce aux médicaments génériques. (1)

Les ventes de médicaments génériques sont en progression constante en France depuis 2002, pour atteindre 19% de la part du marché remboursable en valeur en 2013 (contre 4,1% en 2002) et pour 31% de la part du marché remboursable en volume en 2013 (contre 8,4% en 2002). (2) (3) Cette évolution a été obtenue en adaptant la législation afin de permettre l'entrée sur le marché des génériques, en instaurant le droit de substitution des pharmaciens et en agissant sur le versant financier avec des objectifs de substitution chez les pharmaciens sous peine de sanction, la prise en compte de la prescription des génériques chez les médecins généralistes pour le paiement forfaitaire à la performance et pour le patient avec le principe tiers payant contre générique.

On se base sur la bioéquivalence pour définir l'équivalence thérapeutique entre un médicament princeps et son générique(4). Malgré cela, le doute sur l'efficacité

équivalente des médicaments génériques persiste pour grand nombre de patients (5) et de médecins (6). Des études démontrant strictement une efficacité thérapeutique identique sans tenir compte de la bioéquivalence permettraient de rompre ce scepticisme. Même les agences de santé de l'état émettent des réserves et des recommandations concernant certains traitements. Ainsi l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) dans son point d'information de décembre 2012 évoque différentes recommandations envers certains médicaments génériques. (7)

Le rapport de l'Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS) de septembre 2012 sur l' « Evaluation de la politique française des médicaments génériques » (8) et le rapport intitulé « Médicaments génériques » (9) du 24 octobre 2012 de l'Académie nationale de Pharmacie concluent suite à l'analyse de la littérature à une équivalence thérapeutique totale quelque soit le traitement générique. Au contraire l'Académie nationale de Médecine met en garde sur le fait que la « bioéquivalence ne signifie pas équivalence thérapeutique » et émet des doutes sur la substitution de plusieurs classes médicamenteuses (10).

Le fait même d'avoir ce type de recommandations peut induire un doute chez les prescripteurs et les patients. Le retrait plus récemment de 25 médicaments génériques par l'ANSM (11) ne va pas favoriser la restauration de la confiance chez les détracteurs de ce type de thérapeutique.

# I. Définitions

## A. Médicament générique

Une spécialité générique est définie au 5° de l'article L. 5121-1 du Code de Santé Publique comme suit :

« 5° a) Sans préjudice des articles L. 611-2 et suivants du code de la propriété intellectuelle, est spécialité générique d'une spécialité de référence, celle qui a la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées.» (4)

## B. Le principe actif

L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) définit le principe actif comme « le composant d'une spécialité pharmaceutique reconnu comme possédant des propriétés thérapeutiques ». (12)

« La Cour de Justice des Communautés Européennes privilégie une conception large du principe actif. C'est ainsi que les « différents sels et esters ont été considérés comme de simples variantes pharmaceutiques équivalentes du principe actif ». Cela a été depuis repris par la législation communautaire et française (directive du 31mars 2004 et article L5221-1 du Code de Santé Publique issu de la loi 2007-2248 du 6 février 2007) » (13)

## **C. Biodisponibilité**

« La biodisponibilité est définie par le taux et l'amplitude à laquelle la substance active ou la fraction active est absorbée à partir d'une forme pharmaceutique et devient disponible au niveau du site d'action.

La biodisponibilité est comprise comme étant l'amplitude et le taux auxquels la substance ou sa fraction active est libérée à partir d'une forme pharmaceutique et devient disponible dans la circulation générale.» (14)

## **D. Bioéquivalence**

«Deux médicaments sont bioéquivalents s'il s'agit de produits pharmaceutiques équivalents ou alternatifs et si leur biodisponibilité (degré et vitesse) après administration, dans la même dose molaire, est à tel point similaire que leurs effets, tant du point de vue de leur efficacité que de leur sécurité sont essentiellement les mêmes ». (15)

## **E. Les autogénériques**

« Les « autogénériques » sont pour leur part des copies strictement identiques aux spécialités originales, obtenues avec l'accord des titulaires d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) de ces spécialités originales. Ce mécanisme est traditionnellement utilisé par un laboratoire titulaire d'une spécialité de référence en vue d'obtenir un « autogénérique », copie conforme de sa spécialité de référence en vue de l'exploiter lui-même ou de confier son exploitation à un autre laboratoire. » (7)

## II. Historique

La définition légale du médicament générique apparaît en avril 1996 et c'est en mars 1997 que le législateur fixe les normes des génériques par rapport aux princeps. En juin 1999, une délégation de compétence est instaurée avec le droit de substitution pour les pharmaciens ce qui sera un des points de départ du développement du médicament générique en France. (16)

En juin 2002, la substitution des princeps par les génériques entre dans la négociation conventionnelle avec l'accord entre les médecins et la CNAMTS (Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés) conditionnant la revalorisation du prix de la consultation en échange de la rédaction d'un quart des ordonnances en médicaments génériques. En octobre 2003, la pression est mise sur les entreprises pharmaceutiques, le tarif forfaitaire de responsabilité fixe le remboursement des princeps à hauteur du prix des génériques de certains médicaments. En avril 2004, la définition européenne du générique est transposée dans le droit français. (16)

De janvier 2006 à avril 2012, les accords entre l'UNCAM (Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie) et les pharmaciens fixent progressivement l'objectif de substitution à 70, 75, 80, 82 puis 85%. En octobre 2006, ce sont les patients que l'on va vouloir inciter à utiliser les génériques en jouant sur le levier financier en instaurant l'application du tiers payant subordonnée à l'acceptation des médicaments génériques. L'incitation financière sur les professionnels de santé continuera en prenant en compte le taux de prescription des médicaments génériques dans les différents contrats : le CAPI (contrat d'application des pratiques individuelles) en avril

2009, le P4P (Paiement à la Performance) en juin 2011 et dernièrement avec le ROSP (Rémunération sur Objectifs de Santé Publique) (16)

### **III. Exigences pour l'Autorisation de Mise sur le Marché d'une spécialité générique**

Le médicament générique doit obtenir une autorisation de mise sur le marché qui est donnée par l'ANSM suite à la validation d'un dossier d'AMM. (7)

« Le dossier pharmaceutique générique doit réunir tous les éléments permettant de justifier de la qualité du médicament (origine et spécifications des matières premières, méthodes de fabrication et de contrôle du produit fini), la reproductibilité de cette qualité d'un lot à l'autre (validation des méthodes de fabrication et de contrôle) et le maintien de cette qualité au cours du temps (études de stabilité). En outre, le dossier pharmaceutique du médicament générique doit justifier de la similarité du médicament générique à la spécialité de référence (par des études comparatives des compositions, des caractéristiques physico-chimiques, et pharmaco-techniques) »(7).

« Les dossiers pharmaceutiques des spécialités génériques sont soumis aux mêmes degrés d'exigences et de précisions que ceux des spécialités de référence »(7)

« En tenant compte de l'identité de la composition en substance active et de la forme pharmaceutique du générique par rapport à la spécialité de référence (définition du générique), le demandeur d'AMM d'un générique peut s'exonérer, par dérogation prévue par le Code la Santé Publique (article R. 5121-28 1°) de la présentation d'un dossier « complet », sur la base de la soumission d'une étude de

bioéquivalence permettant de prédire une même efficacité et la sécurité d'emploi en sus du dossier pharmaceutique décrit ci-dessus, du générique par rapport à la spécialité de référence. »(7)

#### **IV. L'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) des médicaments au sein de la Communauté Economique Européenne (CEE) : une reconnaissance mutuelle (17) (18)**

La directive 2001/83/ CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 a mis en place un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. (18)

La demande d'AMM est soit faite au niveau communautaire soit au niveau national. Au niveau communautaire on parle de procédure centralisée : la firme pharmaceutique dépose la demande auprès de l'Agence Européenne pour l'Evaluation des Médicaments (EMA). C'est la Commission Européenne qui donnera la validation de l'AMM au final. Au niveau national, on parle de procédure de reconnaissance mutuelle, la demande sera effectuée au près d'un des états membres de l'Union Européenne et l'entreprise précise dans quels autres états elle souhaite commercialiser son médicament. Si l'AMM est donnée par les autorités de santé de l'état membre où a été déposée la demande, l'AMM sera automatiquement valable dans tous les états membres désignés initialement sauf refus motivé de leur part concernant la sécurité du médicament en question. (17)(18)

« En 2008, 1 284 dossiers d'AMM ont été déposés pour des médicaments génériques, dont 625 en procédure nationale et 659 en procédure européenne. »

(17)

## **V. Les critiques envers les médicaments génériques**

### **A. L'intervalle de bioéquivalence**

Il n'est pas rare d'entendre y compris chez les médecins que la différence autorisée est de -20 à +25% du principe actif ce qui est faux.

En ce qui concerne la norme d'interprétation d'une étude de bioéquivalence, l'Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS) dans son rapport de septembre 2012 (8) et aussi bien l'Académie nationale de Pharmacie dans celui de décembre 2012 (9) dénoncent souvent une mauvaise interprétation de la tolérance de la variation plasmatique de -20 à +25% pour les médicaments génériques. Ainsi l'Académie nationale de Pharmacie explique : « Les paramètres pharmacocinétiques comme la concentration maximale (Cmax), le temps correspondant à cette concentration maximale du pic (Tmax), la surface sous la courbe (SSC) sont les principaux paramètres pharmacocinétiques déterminés pour chacune des deux formulations. La bioéquivalence de la formulation générique, par rapport à la formulation princeps, est alors évaluée à l'aide de la méthode du double test unilatéral ou, ce qui revient au même, au calcul de l'intervalle de confiance à 90% du rapport des valeurs moyennes pour le Cmax, la SSC et l'intervalle de confiance à 90% (IC90%) de ces rapports doit être compris entre 80% et 125%. Un IC90% plus

étroit est exigé pour les médicaments à faible index thérapeutique. Cet intervalle compris entre 80% et 125% donne très souvent lieu à des interprétations erronées quant à la variabilité qui serait autorisée pour la forme générique par rapport au princeps. Or, il faut souligner que c'est l'intervalle de confiance du rapport des valeurs moyennes qui doit se situer entre les bornes 80% et 125%, tandis que le rapport des moyennes lui-même doit être proche de 1 (les paramètres observés pour le générique sont proches de ceux du princeps). Une mauvaise compréhension de la méthode statistique utilisée conduit à affirmer à tort qu'un médicament générique peut présenter une valeur moyenne de la SSC ou de la Cmax 20% inférieure ou 25% supérieure à celle du médicament de référence. Il n'en est rien et les bornes de l'IC90% (80-125% ou 90-111%) sont contraignantes et garantissent d'une équivalence cinétique très étroite, et partant d'une efficacité thérapeutique identique. Ainsi, une analyse rétrospective conduite par la Food and Drug Administration (FDA) sur 2070 études de bioéquivalence menées entre 1996 et 2007 a montré que la différence moyenne ( $\pm$  écart-type) des SSC et Cmax entre les médicaments de référence et génériques étaient respectivement de 3,56% ( $\pm 2,85\%$ ) et de 4,35% ( $\pm 3,54\%$ ). » (9)

## **B. Des médicaments de moins bonne qualité**

« L'AFSSAPS a contrôlé, entre 1999 et 2006, 1 658 spécialités dont 349 princeps et 1 309 génériques. Le taux de non-conformité était de 6 % pour les princeps et 9,6 % pour les génériques, différence jugée non significative ». (10) Il n'y a pas une différence en terme de non-conformité entre les princeps et les génériques lors des contrôles de l'AFSSAPS.

### C. Risque d'erreur de prise

Les patients étant habitués à la forme, la couleur et au nom commercial, la modification de l'aspect de la boîte et du médicament, ainsi qu'un nom de molécule plus compliqué à retenir est à l'origine d'erreurs de prise chez les personnes âgées en particulier. Lorsque ce n'est pas la même marque qui est délivrée l'aspect peut changer à chaque substitution. (19) (20)

### D. Manque de contrôle sur les lieux de fabrication et fabrication à l'étranger HORS Union Européenne

Il est du rôle de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) d'effectuer « la surveillance tout au long de la vie du produit par : le contrôle en laboratoire, l'inspection des lieux de développement, de fabrication, de contrôle et de réalisation des essais cliniques (dont notamment les essais de bioéquivalence), la pharmacovigilance » (7)

Pour la fabrication des génériques, le rapport de l'IGAS relève que « Les contrôles de la fabrication des médicaments génériques ne mettent pas en évidence de risque accru concernant ces derniers par rapport aux médicaments princeps. Ils répondent à des normes internationales strictes, identiques pour les médicaments princeps et génériques. Par ailleurs, **les sites de production, situés à plus de 95 % sur le territoire de l'Union européenne, fabriquent à la fois des médicaments princeps et génériques** ». (8)

Mais ce rapport relève des cas de falsifications de données dans des centres de recherche clinique effectuant des études de biodisponibilité. Il préconise d'avoir

comme la FDA des centres de contrôle dans les pays distants comme l'Inde ou la Chine. (8)

Le problème de la délocalisation de la fabrication des matières premières est quant à lui dénoncé que ce soit pour les médicaments génériques ou les principes comme augmentant le risque de pénurie et une relocalisation de la fabrication pour certaines est recommandée dans ce rapport.(8)

L'Académie nationale de Pharmacie recommande que la France produise sur son propre territoire les principes actifs retenus comme indispensable afin de contrer cette pénurie. (21)

La fabrication à l'étranger avec la mondialisation est valable pour les principes comme pour les génériques.

## **E. Consistance**

Ce problème a été relevé également par l'ANSM :

« Les génériques d'antibiotiques sous forme buvable en pédiatrie peuvent, pour leur part, soulever des difficultés d'acceptabilité (goût, couleur...). Des défauts d'observance qui peuvent en résulter remettent en cause l'efficacité thérapeutique, voire induisent un risque de résistances bactériennes. La France a également porté ce problème au niveau européen et un chapitre concernant l'acceptabilité a été introduit dans un projet de ligne directrice européenne sur les formulations pédiatriques, qui n'est d'ailleurs pas spécifique aux antibiotiques. » (7)

L'objectif principal de ce travail est de réaliser une revue de la littérature à la recherche d'études comparant l'efficacité thérapeutique des médicaments génériques avec les médicaments princeps.

## MATERIELS ET METHODES

Une revue systématique de la littérature a été menée en suivant les règles du Prisma Statement (22). Cette étude consistait en une analyse critique d'articles traitant de l'efficacité thérapeutique des médicaments génériques.

La sélection des articles a été faite par le titre de l'article puis par le résumé de l'article. Les articles ont ensuite été lus afin de déterminer s'ils répondaient aux critères d'inclusions. Ce travail a été fait par le thésard.

### I. Bases de données interrogées

Cette revue de la littérature a été réalisée en interrogeant les bases de données virtuelles suivantes :

- Cochrane Library ;
- PubMed ;
- Google Scholar ;
- La Banque Des Données de Santé Publique ;
- Medline ;
- Système Universitaire de Documentation (SUDOC).

## II. Les mots clefs de la recherche

Les mots clefs de la recherche sont les suivants :

Generic, drug, efficacy, equivalency, effectiveness, quality, médicaments, génériques, efficacité, levothyroxine, Levothyrox, antiepileptic, antibiotic, vancomycin, teicoplanin, ceftriaxone, fentanyl, anticoagulant, clopidogrel, immunosuppressive

## III. Les équations MESH de recherche

Les équations MESH utilisées pour la recherche sont les suivantes :

“Generic” and “drugs” and “efficacy”

“Generic” and “drugs” and “equivalency”

“Generic” and “drugs” and “effectiveness”

“Generic” and “drugs” and “quality”

“Médicaments” and “génériques” and “efficacité”

“Levothyroxine” and “generic”

“Levothyrox” and “generic”

“Antiepileptic” and “generic”

“Antibiotic” and “generic”

“Vancomycin” and “generic”

“Teicoplanin” and “generic”

“Ceftriaxone” and “generic”

“Fentanyl” and “generic”

“Anticoagulant” and “generic”

“Clopidogrel” and “generic”

“Immunosuppressive” and “drug” and “generic”

## IV. Les critères d’inclusion

Les critères d’inclusion étaient :

- Articles en anglais ou en français
- Articles à partir de 2000 au 31/12/2014
- Etudes in vivo
- Etudes européennes (Union Européenne), des études hors Union Européenne ont pu être acceptées si elles testaient un générique précis utilisé en Europe voire fabriqué en Europe,
- Etudes comparant l’efficacité thérapeutique d’un générique avec le princeps (Les critères d’évaluation de l’efficacité thérapeutique peuvent être des critères cliniques ou paracliniques)

## V. Analyse des articles

Des études qui traitaient de l’efficacité thérapeutique des médicaments génériques par rapport aux médicaments princeps ont été recherchées. Une lecture critique a été effectuée afin de retirer l’idée principale de chaque article et de réaliser

une synthèse pour chacune des classes thérapeutiques étudiées en relevant les similitudes et les différences entre les études.

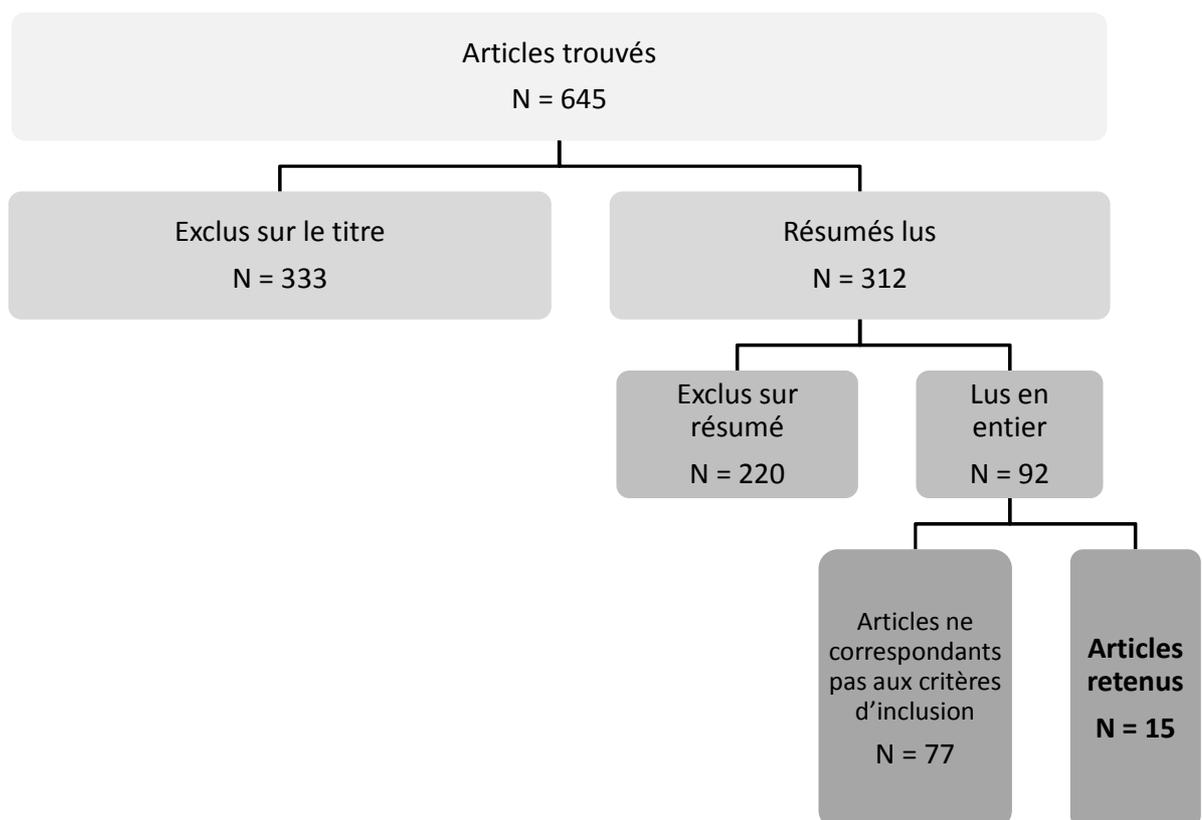
Les articles ont été analysés par classe médicamenteuse et par deux lecteurs indépendants, le thésard et le directeur de thèse. Une confrontation a eu lieu secondairement et les différences ont fait l'objet de consensus.

La qualité méthodologique des essais cliniques randomisés a été évaluée à l'aide d'une grille de synthèse validée JADAD (23) pour les essais contrôlés randomisés. L'analyse critique s'était appuyée sur le guide d'analyse de la littérature et de gradation des recommandations de l'Agence Nationale d'Accréditation et de Santé (ANAES) (24) et de la grille de lecture CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) (25) .

## RESULTATS

### I. Diagramme de flux de la revue systématique

Suite à la recherche effectuée selon les modalités précédemment décrites, 645 articles ont été trouvés et 15 correspondent aux critères d'inclusion.



## II. Les articles sélectionnés pour l'étude

Les 15 articles sélectionnés ont été numérotés et sont les suivants :

### Article 1

Intragastric acidity during administration of generic omeprazole or esomeprazole – a randomised, two-way crossover study including CYP2C19 genotyping (26)

### Article 2

Therapeutic equivalence of the generic and the reference atorvastatine in patient with increased coronary risk (27)

### Article 3

Generic inhaled salbutamol versus branded salbutamol. A randomised double-blind study (28)

### Article 4

Esophageal transit and in vivo disintegration of branded risedronate sodium tablets and two generic formulations of alendronic acid tablets : a single center, single-blind, six-period crossover study in healthy female subjects (29)

### Article 5

Différences in persistence, safety and efficacy of generic and original branded once weekly bisphosphonates in patients with postmenopausal osteoporosis : 1-year results of a retrospective patient chart review analysis (30)

Article 6

Effect of generics on price and consumption of ciprofloxacin in primary healthcare (31)

Article 7

Hospitalisation rates of generic metropolol compared with the original beta-blocker in an epidemiological database study (32)

Article 8

Comparaison de l'efficacité d'un médicament générique et d'un princeps : l'exemple d'un médicament très fréquemment prescrit, la simvastatine 20 mg (33)

Article 9

Similarity between generic and brand-name antihypertensive drugs for primary prevention of cardiovascular disease: evidence from a large population-based study (34)

Article 10

Generic formulation of Cyclosporine A, Equoral®, in de novo kidney transplant recipients: Five-year follow-up (35)

Article 11

De novo use of generic Tacrolimus in liver transplantation – a single centre experience with 1 year follow up (36)

Article 12

Immunosuppressive regimens containing generic mycophenolate mofetil (Myfenax) in de novo renal transplant recipients – preliminary results of 6-month observation (37)

Article 13

Interchangeability of ciclosporin formulations in stable adult renal transplant recipients: comparison of Equoral and Neoral capsules in an international, multicenter, randomized, open-label trial (38)

Article 14

Does bioequivalence between modified cyclosporine formulations translate into equal outcomes? (39)

Article 15

The impact of conversion from Prograf to generic tacrolimus in liver and kidney transplant recipients with stable graft function (40)

### III. Analyse des articles

La confrontation entre les deux analyseurs a montré une analyse globalement identique, il n'y a pas eu de désaccord majeur. Les analyses de chacun ainsi que les articles sont disponibles sur le CD fourni en annexe.

#### A. Article 1

Intragastric acidity during administration of generic omeprazole or esomeprazole – a randomised, two-way crossover study including CYP2C19 genotyping. (26)

##### 1. Résumé

###### Objectif :

L'objectif est de comparer l'effet du générique de l'oméprazole à la dose de 20mg/jour avec l'ésooméprazole à la même dose, sur l'acidité intragastrique et d'évaluer l'influence du statut de métaboliseur du cytochrome P450 2C19.

###### Matériel et méthodes :

Dans cette étude contrôlée croisée, randomisée, en simple aveugle, 24 personnes en bonne santé, hélicobacter pylori négatif, reçoivent un générique de l'oméprazole commercialisé en Allemagne (OMEP®, Hexal AG, Holzkirchen, Germany) à la dose de 20mg/j ou de l'ésooméprazole médicament princeps (NEXIUM® mups; AstraZeneca, Wedel, Germany) à la même posologie pendant 5 jours consécutifs. Une pH métrie des 24 heures est faite au cinquième jour de

chaque traitement. Le statut de métaboliseur du cytochrome P450 2C19 a été déterminé par Polymérase Chain Reaction (PCR).

### Résultats

Il n'y a pas de différences statistiquement significatives entre le générique oméprazole et le princeps d'ésoméprazole pour la valeur médiane du pH intragastric (3,5 et 3,9,  $p=0,07$ ), le total d'heure avec un  $pH>4$  (10,4 et 11,3,  $p=0,29$ ), et pour les valeurs supérieures (9,6 et 9,1,  $p=0,77$ ) ou inférieures (2,2 et 2,2,  $p=0,94$ ).

Par contre, chez les sujets avec un cytochrome P450 2C19 avec un métabolisme rapide, l'ésoméprazole a été supérieur à l'oméprazole, avec un pourcentage de temps avec un pH intragastrique  $>3$  et  $pH> 3,5$  qui a été supérieur avec l'ésoméprazole qu'avec le générique de l'oméprazole.

## 2. Analyse

Score de JADAD	
QUESTIONS	POINTS
L'étude est-elle randomisée?	1/1
La méthode de randomisation est-elle décrite et appropriée ?	1/1
L'étude est-elle en double aveugle?	0/1
La méthode en double aveugle est-elle décrite et appropriée?	0/1
Les exclus et les perdus de vue sont-ils décrits?	1/1
Déduire un point si la méthode utilisée pour la randomisation est décrite et inappropriée.	-1
Déduire un point si l'étude est réalisée en double aveugle, mais la méthode employée inappropriée.	-1
<b>TOTAL</b>	<b>3/5</b>

Il s'agit d'un essai contrôlé croisé, randomisé. Etude croisée, chaque patient reçoit les deux traitements. La randomisation est de bonne qualité (randomisation par ordinateur, liste créée par ordinateur). L'étude n'est pas en double aveugle (Le simple aveugle est précisé : l'investigateur).

Etude unicentrique. La mesure est reproductible et fiable (pH métrie des 24 heures). Le critère d'évaluation est unique et pertinent. La population est clairement définie. Les critères d'inclusion et d'exclusion sont cités. L'explication du nombre de sujets nécessaires est donnée, en rapport avec un autre article mais SANS aucun détail.

Il n'y a pas de conflits d'intérêt déclarés. Il n'y a pas eu de financement de l'industrie pharmaceutique. L'impact factor de cette revue est de 3.769 en 2011. Il s'agit d'une revue avec comité de lecture.

On aurait dû prendre un générique de l'ésooméprazole pour le comparer à son princeps (NEXIUM®). Cette étude compare un générique avec un AUTRE princeps, ce qui est incohérent. De plus il est comparé oméprazole 20mg soit la pleine dose efficace de cet inhibiteur de la pompe à proton (IPP) avec l'ésooméprazole 20mg qui est la demi-dose efficace pour cet IPP. Peut-on vraiment les comparer dans ces conditions ? L'importance de la dose aura un effet sur le résultat.

Une limite de cette étude précisée par l'auteur également est le fait qu'elle n'est pas testée sur un effet clinique mais sur une mesure de pH et de là, ils en font une extrapolation sur l'efficacité supposée.

Le score de JADAD est de 3/5, ce qui la classe dans les études de bonne qualité mais à défaut.

On a peu de détails sur la population étudiée, sauf qu'il s'agit d'une population de 18 à 60 ans en bonne santé, avec des résultats biologiques normaux. Les résultats ne sont donc pas extrapolables aux autres tranches d'âge.

Les biais : La comparaison d'un générique avec un autre princeps, la taille de l'échantillon, une extrapolation des résultats à un effet clinique supposé. On ne peut pas conclure à une équivalence thérapeutique entre le médicament princeps de l'ésooméprazole et son générique devant les erreurs méthodologiques importantes de cet article.

## **B. Article 2**

Therapeutic equivalence of the generic and the reference atorvastatine in patient with increased coronary risk (27)

### **1. Résumé**

#### Objectif :

Les médicaments génériques sont de plus en plus souvent utilisés à la place des princeps. Pourtant, des incertitudes existent dans l'équivalence thérapeutique entre les médicaments génériques et les princeps. C'est pourquoi, dans cette étude l'efficacité et la sécurité du générique de l'atorvastatine ont été comparées au produit de référence chez des patients ayant une augmentation du taux du Low Density Lipoprotein Cholesterol (LDL-C) et du risque de maladies cardiovasculaires.

### Matériel et méthodes :

Une étude randomisée en double aveugle, multicentrique a été réalisée sur 22 centres. L'étude a inclus 148 patients avec un LDL-C augmenté à plus de 3mmol/L et avec une augmentation du risque de maladies cardiovasculaires (>9,5% en 10 ans calculé avec l'algorithme PROCAM). Quatre semaines après le début du traitement par un placebo, les patients sont randomisés et assignés pour recevoir le médicament générique ou de référence de l'atorvastatine pour une période de 12 semaines. La dose initiale était de 10 ou 20 mg selon la valeur du LDL-C. Après six semaines, la dose a été augmentée à 20 ou 40mg chez les patients n'ayant pas atteint leur cible de LDL-C de 2,99mmol/L.

### Résultats :

117 patients ont été analysés en per protocole. Le générique a montré une efficacité identique au médicament de référence en entraînant une baisse identique du LDL-C (Générique : 37,8%, Référence : 38,4%, différence statistiquement non significative) en utilisant une analyse statistique de non infériorité.

Les deux médicaments réduisent le risque de maladies cardiovasculaires respectivement pour le médicament générique et celui de référence de 13 et 13,3%. La pression systolique a diminué d'environ 10mmHg dans les deux groupes. Les deux produits ont le même profil d'effets indésirables. Il n'y a pas eu d'arrêt d'un traitement pour raison de sécurité.

### Conclusion :

A la fois le générique de l'atorvastatine et le princeps ont la même efficacité dans la correction du profil lipidique et dans la correction du risque de maladies cardiovasculaires. Les deux traitements sont aussi bien tolérés l'un que l'autre.

## 2. Analyse :

Score de JADAD	
QUESTIONS	POINTS
L'étude est-elle randomisée?	1/1
La méthode de randomisation est-elle décrite et appropriée ?	1/1
L'étude est-elle en double aveugle?	1/1
La méthode en double aveugle est-elle décrite et appropriée?	1/1
Les exclus et les perdus de vue sont-ils décrits?	1/1
Déduire un point si la méthode utilisée pour la randomisation est décrite et inappropriée.	/-1
Déduire un point si l'étude est réalisée en double aveugle, mais la méthode employée inappropriée.	/-1
<b>TOTAL</b>	<b>5/5</b>

Il s'agit d'un essai contrôlé randomisé, en double aveugle et multicentrique. La randomisation est de bonne qualité (randomisation par ordinateur par un programme informatique et avec l'aide d'un statisticien). Le double aveugle est de bonne qualité.

Le principal médecin coordinateur de l'étude a été le seul à connaître l'identité des médicaments. Le statisticien a été mis en aveugle.

L'étude multicentrique lui confère une meilleure qualité avec un grand échantillon. Il n'y a pas de flow diagram.

La mesure est reproductible et fiable (méthode de dosage biologique standardisée). Le critère d'évaluation primaire est unique et pertinent.

La population est clairement définie. Les critères d'inclusion et d'exclusion sont cités. Il y a un pourcentage non négligeable d'exclus avec peu d'explications.

Le nombre de sujets nécessaires n'est pas calculé mais le nombre de patients inclus est important.

L'objectif principal est de déterminer l'équivalence en terme de baisse du LDL-C entre générique et princeps. Il n'y a pas de précision sur le régime alimentaire et une éventuelle standardisation.

On compare bien les deux molécules le princeps et son générique correspondant.

Il n'y a pas de conflits d'intérêts déclarés. Il n'y a pas eu de financement de l'industrie pharmaceutique. L'impact factor de cette revue est de 3.769 en 2011. Il s'agit d'une revue avec comité de lecture

Par contre la durée de l'étude est courte, 3 mois, avec un changement déjà à six semaines. La durée d'étude est trop courte elle est réduite au minimum, ce qui peut fausser les résultats.

La différence est dite non significative mais aucun calcul du « p » n'apparaît dans l'étude.

Le LDL n'est pas un critère suffisant d'efficacité, une étude de morbidité sur un plus long terme aurait été préférable. (41)

La baisse de 10mmHg de la tension artérielle comme évoquée dans la discussion n'a pas de signification ici, si on suspecte un effet antihypertenseur des statines, on doit l'étudier en tant que critère principal de l'étude. Cette différence est elle statistiquement significative ? pas de valeur de « p » donnée par ailleurs.

Etude de bonne qualité selon le score de JADAD avec un score maximal.

Cette étude est de qualité correcte et montre une équivalence entre l'atorvastatine princeps et générique à mettre en balance avec la durée de l'étude et son critère de jugement basé sur le taux de LDL.

### **C. Article 3**

Generic inhaled salbutamol versus branded salbutamol. A randomised double-blind study (28)

#### **1. Résumé**

##### Objectif :

L'objectif de cette étude est de montrer qu'en pratique clinique il n'y a pas de différence entre le salbutamol de référence (Ventoline®) et une préparation générique.

##### Matériel et méthodes :

Des patients asthmatiques utilisant un inhalateur de Ventoline spray® au moins deux fois par jour ont été inclus dans une étude croisée en double aveugle comparant Ventoline®, Ventoline® masquée et un générique de la Ventoline® dans un ordre randomisé pour deux semaines chacun. Il est noté tous les jours la valeur du peak flow, l'utilisation de l'inhalateur et la réponse au bronchodilatateur. A la fin de chaque période de traitement, le patient évalue son inhalateur sur une échelle de 5 points par rapport à la Ventoline® habituelle. 40 patients ont été inclus dans l'étude ; 90% recevaient 1000ug ou plus de corticoïdes inhalés par jour. 11 patients ont abandonné durant la phase de lancement.

Résultats :

Sur les 29 patients restants, il n'y a pas eu de différence retrouvée sur l'efficacité des traitements avec les paramètres objectifs mesurés. 55% des patients ont déclaré qu'ils pouvaient retrouver une différence entre les inhalateurs, 45% ont retrouvé une différence entre leur Ventoline® habituelle et la Ventoline® non masquée ou la Ventoline® masquée. Cette étude montre une équivalence clinique entre la Ventoline® originale et son générique. L'évaluation des patients semble être influencée par d'autres critères que l'efficacité. Cette étude met en avant l'attention particulière nécessaire lors de la conversion au médicament générique.

**2. Analyse**

<b>Score de JADAD</b>	
<b>QUESTIONS</b>	<b>POINTS</b>
L'étude est-elle randomisée?	1/1
La méthode de randomisation est-elle décrite et appropriée ?	0/1
L'étude est-elle en double aveugle?	1/1
La méthode en double aveugle est-elle décrite et appropriée?	0/1
Les exclus et les perdus de vue sont-ils décrits?	1/1
Déduire un point si la méthode utilisée pour la randomisation est décrite et inappropriée.	/-1
Déduire un point si l'étude est réalisée en double aveugle, mais la méthode employée inappropriée.	/-1
<b>TOTAL</b>	<b>2/5</b>

Il s'agit d'un essai contrôlé croisé, randomisé. Etude croisée, chaque patient reçoit tous les traitements.

La randomisation est effectuée mais il n'y a aucun détail sur la méthode. On peut remettre en cause sa qualité en l'absence d'information.

L'étude est en double aveugle mais la méthode du double aveugle n'est pas décrite précisément. Elle est unicentrique. Il n'y a pas de flow diagram.

Les perdus de vue ne sont pas inclus dans l'analyse.

La mesure est reproductible et fiable (Spirométrie après enseignement avec une infirmière). Le critère d'évaluation est unique et pertinent pour l'efficacité du traitement (Spirométrie).

Par contre pour l'évaluation par les utilisateurs de la différence entre la Ventoline utilisée habituellement et les autres inhalateurs, la méthode d'évaluation est totalement subjective.

La durée est de seulement deux semaines. L'étude est unicentrique.

La population est clairement définie. Les critères d'inclusion sont cités. Les critères d'exclusion ne sont pas cités. L'échantillon est très faible par rapport à la fréquence de la maladie.

L'explication du nombre de sujets nécessaires n'est pas donnée et il n'a pas été calculé. Le nombre de sujets ayant quitté l'étude est important en pourcentage par rapport au nombre d'inclus qui était déjà trop faible à l'origine.

Quand sont pris les corticostéroïdes inhalés ? Il n'y a aucune précision sur leur prise, ce qui peut interférer sur les résultats.

Le protocole est-il standardisé ? La méthode d'administration a-t-elle été enseignée de manière identique ? La qualité de la prise peut faire varier les résultats. Est-ce le même type d'inhalateur ? La description de la méthodologie pour garantir l'aveugle des patients n'est pas précisée.

Il n'y a pas de conflits d'intérêt déclarés. Il n'y a pas eu de financement de l'industrie pharmaceutique déclaré. L'impact factor de cette revue est de 1.939 en 2011. Il s'agit d'une revue avec comité de lecture.

Cette étude est de qualité très moyenne voire mauvaise avec une imprécision dans son protocole, sa méthode de randomisation et de double aveugle. Le nombre de sujet très faible. Son score de JADAD est de 2/5, ce qui classe sa méthodologie dans les études de mauvaise qualité.

## **D. Article 4**

Esophageal transit and in vivo disintegration of branded Risedronate sodium tablets and two generic formulations of Alendronic acid tablets : a single center, single-blind, six-period crossover study in healthy female (29)

### **1. Résumé**

Les temps de transit ou de désintégration des comprimés de biphosphonate avant leur entrée dans l'estomac peuvent être impliqués dans les complications iatrogéniques chez les patients recevant un traitement au long cours. Différentes formulations de comprimés de biphosphonate qui ont les critères réglementaires requis peuvent avoir une différence substantielle dans leurs attributs pharmaceutiques ce qui pourrait avoir une implication dans le transit oesophagien.

#### Objectif :

L'objectif primaire de cette étude était d'évaluer et de comparer le temps de transit œsophagien et la désintégration in vivo de 3 formulations de biphosphonate,

un princeps et deux génériques, dont la commercialisation est autorisée au Canada et dans le Royaume-Unis.

#### Matériel et méthodes :

Cette étude était unicentrique, randomisée, en simple aveugle, croisée sur 6 périodes avec des femmes âgées ménopausées de plus de 50 ans. Chaque patiente a reçu une simple dose orale du princeps Risedronate sodium comprimé de 35mg (Actonel®) et deux formulations génériques d'acide alendronique comprimé de 70mg (Novopharm Limited, Toronto, Canada et Teva UK limited, Morley, Royaume-Unis) à la fois en position debout et en position demi couchée (45°).

Tous les produits sont recommandés pour être pris dans la position debout, la position demi couchée a été incluse pour simuler la prise par le patient allongé dans son lit. Les sujets ont pris le comprimé avec 30ml d'eau le matin après une nuit de durée suffisante.

Les comprimés ont été radiomarqués avec le technetium-99m pour pouvoir voir et mesurer le temps de transit oesophagien et la désintégration en utilisant la gamma caméra.

Les images dynamiques scintigraphiques ont été obtenues sur un total de 10 minutes : 2 images par seconde pour les premières trente secondes et une image toutes les 15 secondes pour les neuf minutes et demi restantes.

Il s'agissait d'une étude mécanique, la tolérance n'a pas été étudiée.

#### Résultats :

L'étude a été conduite sur 20 femmes en bonne santé, de race blanche avec une moyenne d'âge de 62 ans (limites supérieures 77, inférieure 51). L'effet de la position du corps a été statistiquement significative ( $p=0,043$ ), avec un risque relatif

(RR) de 0,74 de temps de transit plus long dans la position demi couchée par rapport à la position debout.

Il y a eu une différence significative dans le temps de transit entre les 3 types de comprimés ( $p=0,007$ ). Avec le comprimé Novopharm (RR = 0,59 ;  $p<0,001$ ) et le comprimé Teva (RR = 0,71 ;  $p = 0,042$ ), le temps de transit est plus long comparé au comprimé de Risedronate princeps. Dans 4 expériences, le comprimé Novopharm se désintègre et se disperse dans l'œsophage, un seul en position debout et trois fois en position demi couchée.

### Conclusion :

Dans cette étude avec des femmes en bonne santé, le transit oesophagien a été augmenté quand les comprimés ont été donnés en position demi couchée. Le risedronate original a un temps de transit significativement plus long que les deux formulations génériques de l'alendronate testées.

## 2. Analyse

Score de JADAD	
QUESTIONS	POINTS
L'étude est-elle randomisée?	1/1
La méthode de randomisation est-elle décrite et appropriée ?	0/1
L'étude est-elle en double aveugle?	0/1
La méthode en double aveugle est-elle décrite et appropriée?	0/1
Les exclus et les perdus de vue sont-ils décrits?	1/1
Déduire un point si la méthode utilisée pour la randomisation est décrite et inappropriée.	-1
Déduire un point si l'étude est réalisée en double aveugle, mais la méthode employée inappropriée.	-1
<b>TOTAL</b>	<b>2/5</b>

Le critère d'évaluation est unique. La population est clairement définie. L'explication du nombre de sujets nécessaires est donnée. Les critères d'inclusion et d'exclusion sont bien définis.

Il y a seulement 20 patients eux même divisés en trois groupes. Taille beaucoup trop faible de l'échantillon. Biais de recrutement, uniquement des femmes de plus de 50 ans ont été prise en compte.

Il s'agit d'un essai contrôlé croisé sur 6 périodes, randomisé. Etude croisée, chaque patient reçoit les trois traitements. L'étude est unicentrique.

Elle est en simple aveugle en raison de l'impossibilité de rendre les comprimés uniformes en terme de taille et d'apparence, car ce sont des caractéristiques qui influent sur le temps de transit oesophagien du médicament et donc le critère principal de l'étude.

La randomisation est décrite. L'étude est en intention de traiter.

Le princeps risedronate (Actonel® 35mg comprimé) est comparé à deux alendronate génériques 70mg comprimé (Novopharm, Canada et Teva, Royaume Unis. On ne compare pas un princeps avec ses génériques !

Un volume de seulement 30 ml a été absorbé, pourtant il est recommandé de boire un verre d'eau complet ! Le peu de volume d'eau peut interagir sur les résultats de cette étude.

Il n'y a pas de flow diagram. Il n'y a pas de perdus de vue. La mesure est reproductible et fiable : radiomarquage des comprimés et utilisation d'une gamma caméra pour suivre le comprimé et mesurer son temps de transit.

La désintégration partielle anticipée de la tablette ne peut pas être détectée, elle ne sera détectée qu'une fois la désintégration totale, vu la situation de l'élément radiomarqué.

L'effet de la position du corps a été statistiquement significative ( $p=0,043$ ), avec un risque relatif (RR) de 0,74 de temps de transit plus long dans la position demi couchée par rapport à la position debout. Ce qui est logique, on peut se demander l'intérêt de cette partie de l'étude.

Il y a des conflits d'intérêt déclarés, car cette étude a été financée par deux industries pharmaceutiques. De plus un des auteurs est rémunéré comme consultant pour une de ces entreprises pharmaceutiques.

L'impact factor de cette revue a une valeur variant de 2,3 à 3,2 ces quatre dernières années. Il s'agit d'une revue avec comité de lecture.

Etude de basse qualité selon le score de JADAD.

On ne peut rien conclure avec cette étude de mauvaise qualité qui évalue le temps de transit mais en rien l'efficacité du générique, elle extrapole les résultats sur d'éventuels effets secondaires et d'éventuelles inobservances. De plus elle compare un princeps avec des génériques d'une autre molécule. Le nombre de sujets est largement insuffisant.

## E. Article 5

Differences in persistence, safety and efficacy of generic and original branded once weekly bisphosphonates in patients with postmenopausal osteoporosis : 1-year results of a retrospective patient chart review analysis (30)

### 1. Résumé

#### Objectif :

L'objectif de cette étude était de comparer les changements sur la densité minérale des os, et les effets secondaires chez les patients traités pour une ostéoporose postménopausique avec le générique alendronate, avec l'alendronate princeps (Fosamax®) ou avec le risédronate princeps (Actonel®).

#### Matériel et méthodes :

Dans cette analyse rétrospective, nous avons repris les résultats d'une année de traitement pour 186 femmes avec une ostéoporose postménopausique. Les patients issus de notre département ambulatoire, qui ont commencé un traitement par biphosphonate une fois par semaine entre 36 et au minimum 12 mois avant l'étude des dossiers, ont été inclus dans cette étude comparative selon leur traitement : A, un générique de l'alendronate 70mg ; B, l'alendronate princeps (Fosamax®) 70mg une fois par semaine et C, la spécialité du risédronate (Actonel®) 35mg une fois par semaine. Tous les patients ont reçu un traitement basique avec 1200mg de calcium et 800UI de vitamine D par jour. La densité minérale des os des patients au niveau du rachis lombaire et de la hanche était inférieure à -2,5 T-score, et ils étaient avec ou sans antécédent de fracture vertébrale ou non vertébrale.

### Résultats :

L'analyse des données des 186 patients montre une progression moyenne de la densité minérale osseuse du rachis lombaire après 12 mois de 2.8%, 5.2%, et 4.8% pour les groupes A, B et C, respectivement. Les résultats pour la hanche sont de 1.5%, 2.9%, et 3.1%. L'augmentation moyenne de la densité minérale osseuse n'a pas été différente entre les deux groupes recevant les biphosphonates princeps (B, C) mais elle a été significativement plus haute que le groupe traité par le générique de l'alendronate (A). A 12 mois, 68% du groupe A, 84% du groupe B et 94% du groupe C étaient encore traités par des biphosphonates. La persistance des patients traités avec le générique de l'alendronate était significativement inférieure en comparaison à chacun des deux groupes traités par les biphosphonates princeps. Le nombre total de patients qui ont reporté des effets secondaires gastrointestinaux étaient de 32, 15 et 9 pour les groupes A, B, et C, respectivement. Des différences significatives d'augmentation de la densité minérale osseuse ont été observées entre d'une part les deux biphosphonates originaux (Fosamax®, Actonel®), et d'autre part le générique de l'alendronate, celle-ci étant plus basse pour le médicament générique. Les raisons pour cette différence de l'ordre de 40-50% ne sont pas encore connues aujourd'hui. Au moins une part peut être expliquée par une différence significative dans la durée de prise du médicament générique qui pourrait être en relation avec une plus haute incidence des effets secondaires intestinaux. Les autres raisons pourraient être une moins bonne biodisponibilité ou puissance du générique de l'alendronate.

## 2. Analyse

Il s'agit d'une étude rétrospective. Les critères d'inclusion et d'exclusion sont définis. Les groupes sont comparables. La mesure de la densité minérale osseuse par ostéodensitométrie est fiable, précise et reproductible.

La méthode statistique est décrite, avec utilisation d'un logiciel informatique.

Par contre le nombre de sujets nécessaires n'est pas décrit mais il y a un nombre important de participant.

Il y a bien une comparaison de l'alendronate générique et du traitement original (Fosavance®).

Mais il y a aussi une comparaison de l'alendronate et du risédronate princeps. On peut se demander l'intérêt de comparer l'alendronate et le risedronate princeps, n'étant pas les mêmes molécules.

Le taux d'observance est inférieur pour le groupe générique par rapport aux groupes traités par les biphosphonates originaux, ce qui peut expliquer un résultat inférieur pour le groupe générique.

Les effets secondaires digestifs sont supérieurs avec le groupe générique qu'avec les princeps pouvant expliquer la baisse de l'observance et donc de l'efficacité.

Il n'y a pas de grille spécifique d'évaluation des effets indésirables, ce n'était pas l'objectif primaire de l'étude, on ne peut pas conclure dans ces conditions sur une différence de fréquence d'effets indésirables.

On ne peut pas conclure à une différence d'efficacité entre générique et princeps, les deux traitements n'étant pas été pris sur une durée identique.

Les conflits d'intérêts déclarés : cette étude n'a pas été effectuée à la demande d'une firme pharmaceutique. Le principal investigateur a déclaré être rémunéré par plusieurs entreprises.

## **F. Article 6**

Effect of generics on price and consumption of ciprofloxacin in primary healthcare : the relationship to increasing resistance (31)

### **1. Résumé**

#### Objectif :

L'introduction des médicaments génériques a souvent entraîné une augmentation de la consommation des médicaments génériques. En décembre 2001, le générique de la ciprofloxacine a été commercialisé au Danemark. Notre objectif a été d'évaluer l'effet du prix sur la consommation de la ciprofloxacine et sur la résistance des *Escherichia coli* isolés à cette molécule.

#### Matériel et méthodes :

Nous avons conduit une étude rétrospective en collectant les données nationales mensuelles sur le nombre des versions commercialisées et les ventes de ciprofloxacine en soins primaires sur la période de janvier 1995 à décembre 2005. Les données ont été comparées au prix moyen et à la consommation de ciprofloxacine de septembre 1999 à décembre 2005. Les données de consommation annuelle de ciprofloxacine en soins primaires de sept régions danoises ont été comparées avec la résistance à cette molécule des *E. coli* isolés.

### Résultats :

En 2002, le nombre de versions commercialisées a augmenté de 3 à 10, et le prix médian du traitement journalier a diminué de 53%. De 2002 à 2005, la consommation de ciprofloxacine a augmenté en soins primaires de 0,13 dose journalière pour 1000 habitants à 0,33 pour 1000 habitants. Durant la même période la fréquence de résistance à la ciprofloxacine a augmenté de 200%. Une corrélation statistiquement significative a été trouvée entre la consommation de ciprofloxacine et la résistance à cette molécule des E. coli isolés, indépendamment de l'introduction du traitement générique.

Après l'introduction de la ciprofloxacine générique, une augmentation significative de la consommation de la ciprofloxacine orale en soins primaires a été observée au Danemark. L'augmentation de la consommation de la ciprofloxacine est statistiquement corrélée à la résistance à la ciprofloxacine des E. coli isolés dans les urines.

## **2. Analyse**

Il s'agit d'une étude rétrospective avec un niveau de preuve faible selon la HAS (niveau 4). La méthodologie est bien décrite. Il n'y a pas de conflits d'intérêts déclarés.

Les techniques ne sont pas standardisées, il y a 3 techniques différentes utilisées pour définir s'il y a résistance ou non.

Les urines arrivant au laboratoire sont celles de patients potentiellement plus compliqués ou avec des infections récidivantes, avec un taux potentiellement plus important de résistance. Il y a un BIAIS de SELECTION important ici.

Les données collectées ont tout de même couvert entre 33 et 55% de la population Danoise selon les périodes.

Le titre de cet article voudrait orienter vers la conclusion les génériques augmentent les résistances et sont donc moins bons...

Cet article de niveau de preuve faible comporte des biais importants et ne peut pas remettre en cause l'efficacité de la ciprofloxacine générique.

## **G. Article 7**

Hospitalization rates of generic metoprolol compared with the original beta-blocker in an epidemiological database study (32)

### **1. Résumé**

#### Objectif :

Un profil galénique moins favorable des formulations génériques du beta-bloquant métoprolol serait responsable d'une augmentation du risque d'évènements cardiovasculaires sérieux. Nous avons évalué le taux d'hospitalisation pour maladies cardiovasculaires et la prévalence de la prescription de différents médicaments en utilisant les données des assurances de santé pour comparer l'incidence des évènements cardiovasculaires parmi les utilisateurs de métoprolol original ou générique. Les évènements inclus comprennent les hospitalisations dues à l'infarctus du myocarde, à la crise hypertensive et à l'accident vasculaire cérébral.

#### Matériel et méthodes :

Les fichiers de données de trois assurances maladies ont été reliés avec les données de prescription des médicaments des données électroniques de chaque

pharmacie. L'incidence des admissions hospitalières parmi les patients recevant le métoprolol original et parmi ceux traités par l'équivalent générique a été comparée par une régression logistique, stratifiée pour Bremen et le reste du nord de l'Allemagne. Le risque estimé et l'intervalle de confiance ont été ajustés pour les facteurs de confusion.

### Résultats :

Un total de 49 673 patients recevant du métoprolol ont été identifiés dans une cohorte de 3 649 285 assurés. Alors que l'analyse brute a révélé un risque supérieur pour la survenue d'évènements cardiovasculaires sérieux chez les patients recevant le médicament générique (Bremen : Risque Relatif (RR) 1.45 ; Nord de l'Allemagne : RR 1.14), l'absence de risque supérieur a été retrouvé après l'ajustement des facteurs de confusion (Bremen : OR 1.06 ; Nord de l'Allemagne : OR 1.04). Parmi les comorbidités considérées comme facteur de confusion, un précédent évènement cardiovasculaire et un risque élevé thromboembolique ont le plus fort effet sur la survenue des évènements cardiovasculaires.

## **2. Analyse**

Il s'agit d'une étude rétrospective. Les critères d'inclusion et d'exclusion sont bien définis et décrits. La question principale est unique, claire et précise. Le nombre de presque 50000 patients inclus est important et suffisant.

Il y a un biais de recrutement, ce ne sont que les données des assurances prises en compte, il n'y a que les cas grave et hospitalier pris en compte et pas l'ambulatoire.

Le personnel hospitalier a coté par des codes les motifs d'hospitalisation. Tout est basé là-dessus, le codage a-t-il été fait correctement ? Il y a un risque d'erreur.

On a un biais de mesure, avec des cotations qui sont utilisées, les cotations peuvent être différentes de la réalité.

De plus les comorbidités qui sont génératrices de facteur de confusion sont souvent non connues et déduites des traitements en cours... ce qui est un risque d'erreur important. Il s'agit là encore d'un biais de mesure.

De nombreux biais dans cette étude ne permettent pas de garantir le résultat. L'étude a été financée par de nombreux laboratoires pharmaceutiques.

## **H. Article 8**

Comparaison de l'efficacité d'un médicament générique et d'un princeps : l'exemple d'un médicament très fréquemment prescrit, la simvastatine 20 mg (33)

### **1. Résumé**

#### Objectif :

L'objectif de cette analyse a été de comparer l'efficacité de la simvastatine 20mg princeps et ses génériques.

#### Matériel et méthodes :

Cette analyse a été menée à partir des données du Système National d'informations Inter-Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM). L'étude porte sur

près de 100000 patients, âgés de 40 à 79 ans, ayant débuté un traitement par simvastatine 20mg prescrit par un médecin généraliste. La période de suivi s'étend de 2008 à fin 2010. L'efficacité respective du médicament princeps et des génériques a été mesurée selon les critères de référence pour les médicaments en prévention du risque vasculaire :

- Décès
- Infarctus (cardiopathie ischémique hospitalisée)
- Accident vasculaire cérébral (AVC) (Accident vasculaire cérébral hospitalisé)

Les résultats ont été ajustés selon plusieurs facteurs : caractéristiques socio-démographiques des patients, comorbidités, affections cardiovasculaires connues dans l'année précédant l'instauration du traitement, circonstances médicales de l'instauration du traitement.

#### Résultats :

L'analyse menée par l'Assurance Maladie montre ainsi qu'il n'existe pas de différences d'efficacité entre le médicament princeps et ses génériques pour la simvastatine 20 mg en termes de prévention des événements cardiovasculaires graves (infarctus et AVC) et des décès (critère d'efficacité pour cette classe de médicaments).

Ces résultats de santé sur la simvastatine 20 mg concernent un médicament très largement prescrit (6 millions de boîtes en 2011).

## 2. Analyse

L'étude est rétrospective. Le nombre important de sujet est son atout ainsi que la durée de 2 ans. La méthodologie est décrite ainsi que les critères d'inclusion et d'exclusion. Le critère de jugement sur les morbimortalités est bon pour vérifier l'efficacité de la simvastatine générique par rapport à son princeps.

L'extrapolation avec d'autres molécules et d'autres études à la fin de l'étude est fantaisiste.

Conflit d'intérêt majeur : le financeur de cette étude est l'assurance maladie qui est également l'organisme qui s'occupe des remboursements des médicaments, et a tout intérêt à avoir un résultat démontrant l'équivalence des traitements les moins chers.

## I. Article 9

Similarity between generic and brand-name antihypertensive drugs for primary prevention of cardiovascular disease: evidence from a large population-based study (34)

### 1. Résumé

#### Objectif :

Bien que les génériques et les princeps sont bioéquivalents, leur équivalence dans les résultats cliniques pertinents est mise en doute. L'objectif est de comparer l'efficacité des médicaments antihypertenseurs génériques et de marque pour empêcher la survenue d'évènements cardiovasculaires (CV).

### Matériel et méthodes :

Une étude cas-témoins a été réalisée en incluant une cohorte de 78 520 patients de Lombardie (Italie) âgés de 18 ans ou plus qui ont été nouvellement traités par des antihypertenseurs en 2005. Les cas sont les 2206 patients qui ont subi une hospitalisation pour maladie CV à partir de la prescription initiale jusqu'en 2011. Un témoin pour chaque cas a été choisi au hasard dans la cohorte. La régression logistique a été utilisée pour modéliser le risque CV associé au démarrage et / ou à la poursuite d'un traitement générique ou de marque.

### Résultats :

Il n'y a eu aucunes différences sur le risque cardiovasculaire entre les patients qui ont commencés avec les médicaments génériques et ceux qui ont commencés avec le produit de marque (OR 0.86; 95% CI 0.63–1.17). Les patients à qui ont été dispensés principalement les génériques n'avaient pas de différence significative dans le risque CV par rapport à ceux qui ont eu les médicaments de marque (OR 1.19; 95% CI 0.86–1.63).

En comparant les patients qui ont gardés la prescription initiale de médicaments princeps avec ceux qui sont passés du générique au princeps ou du princeps au générique, ou encore ceux qui sont restés toujours avec un générique, il n'y a pas eu de différence significative sur le risque cardiovasculaire, les odd ratio (OR) correspondants sont (95% IC), 1.18 (0.96–1.47), 0.87 (0.63–1.21) and 1.08 (0.80–1.46). Notre recherche ne trouve pas de supériorité des médicaments de marque par rapport aux médicaments génériques dans la prévention de la survenue d'évènements cardiovasculaires dans la pratique clinique réelle.

## 2. Analyse

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective. Les cohortes ne sont pas comparables, mais une analyse statistique par analyse multivariée est faite pour faire disparaître les biais de confusion. La méthodologie est bien décrite.

Le critère de jugement d'équivalence des antihypertenseurs est la survenue d'évènements cardiovasculaires ce qui est un bon critère. La durée est longue de 6 ans. La cohorte est importante ce qui est atout également pour cette étude.

Il y a de nombreux conflits d'intérêts avec le premier auteur qui a écrit, et le dernier qui apporte la validité scientifique, gros conflits d'intérêts des auteurs principaux

## J. Article 10

Generic formulation of Cyclosporine A, Equoral®, in de novo kidney transplant recipients: Five-year follow-up (35)

### 1. Résumé

#### Objectif :

Equoral® est une formulation générique de la ciclosporine A (CsA), qui est nettement moins chère que le médicament d'origine. Notre centre a participé à l'essai clinique conçu pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'Equoral® chez les transplantés rénaux sur les 9 premiers mois après une procédure de transplantation. Le but de

notre article est de présenter les 5 ans de suivi des patients qui ont participé à l'étude et qui ont été suivis dans notre centre.

#### Matériel et méthodes :

Nous avons effectué une analyse rétrospective en intention de traiter de 20 bénéficiaires d'une première greffe rénale qui ont reçus Equoral® comme traitement immunosuppresseur et ont été suivis dans notre service pendant cinq années après la transplantation.

#### Résultats:

La survie du patient et du greffon à 5 ans était de 90%, et la fréquence de rejet aigu était de 15%. Chez 80% des patients, le traitement immunosuppresseur initial a dû être modifié.

#### Conclusion:

Dans notre groupe de receveurs de transplantation rénale, l'immunosuppression basée sur la formulation générique de CsA a une excellente survie à 5 ans du patient et du greffon et prévient efficacement les épisodes de rejet aigu. Cependant, la plupart des patients ont eu besoin de modification du traitement immunosuppresseur administré initialement.

## **2. Analyse**

La survie d'un greffon rénal est de 90% à un an puis de 4% par an. (43)  
L'étude est rétrospective, multicentrique, en intention de traiter.

Le suivi est long : 5 ans

L'échantillon est faible : 20, mais lié au nombre de greffe (22 initialement, 2 perdus de vue)

Huit patients sur les 20 ont changé de traitement dans la 1ère année ! (azathioprine changé pour mycophénolate). D'autres changements ont eu lieu ensuite. Finalement au bout de 5ans post transplantation , 4 patients (20%) ont le protocole initial d'immunosuppression, 12 ont reçu des stéroïdes, CsA et mycophénolate (60%) et 2 sont sous stéroïdes, tacrolimus et mycophénolate (10%).

Deux décès (10%) pour cancer et choc septique, ce qui fait beaucoup par rapport à la taille de l'échantillon et a un impact sur les résultats.

Et 10% qui n'ont plus du tout de la CsA, ce qui est important également par rapport à la taille de l'échantillon.

Il n'y a pas de conflits d'intérêts évoqués.

## **K. Article 11**

De novo use of generic Tacrolimus in liver transplantation – a single centre experience with 1 year follow up (36)

### **1. Résumé**

#### Objectif :

L'utilisation de tacrolimus générique dans la transplantation hépatique pourrait entraîner une réduction des coûts. Le générique du tacrolimus a été montré bioéquivalent au princeps du tacrolimus chez des volontaires sains et des patients

transplantés rénaux. Il y a peu de données sur l'utilisation de novo chez un transplanté hépatique du tacrolimus générique.

Cette étude visait à déterminer si l'utilisation de novo de tacrolimus générique (Adoport, Sandoz, Royaume-Uni) a été associée à des différences dans les résultats, la sécurité et le coût par rapport à celui du princeps tacrolimus (Prograf, Astellas, Japon).

#### Matériel et méthodes :

Les patients ont été étudiés avant et après un changement programmé de Prograf pour Adoport. Les résultats, les concentrations de tacrolimus, les doses, et les coûts ont été comparés pour la première année post transplantation de foie.

#### Résultats :

94 patients, 46 Prograf, 48 Adoport. Il n'y a aucune différence significative du nombre de rejet, d'infection CMV, de lésion rénale aiguë, de septicémie ou de perte du greffon qui a été observée entre les groupes.

Les coûts ont été significativement réduits par l'utilisation de novo de Adoport. Au quatorzième jour les concentrations chez les patients Adoport ont montré de manière significative une variation, mais au trentième jour et à 1 an il n'y avait pas de différences significatives dans la dose ou les concentrations de tacrolimus entre les groupes.

#### Conclusions :

Adoport est sûr et efficace par rapport à Prograf lorsqu'il est utilisé de novo chez des patients transplantés du foie. Les coûts ont été considérablement réduits par l'utilisation d'Adoport.

## 2. Analyse

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective. La méthodologie est bien décrite.

Le suivi d'un an est déjà satisfaisant car la majorité des rejets a lieu sur la première année. L'étude est validée par un comité d'éthique. Il n'y a pas de conflits d'intérêts évoqués. Le critère de jugement basé sur des critères biologiques est bon, reproductible et solide.

94 sujets est un nombre important par rapport au fait que l'on étudie des greffés du foie, rare dans la population générale en comparaison à d'autres pathologies.

Il s'agit d'un article de bonne qualité démontrant l'équivalence thérapeutique entre le Prograf et l'Adoport.

## L. Article 12

Immunosuppressive regimens containing generic mycophenolate mofetil (Myfenax) in de novo renal transplant recipients – preliminary results of 6-month observation (37)

### 1. Résumé

#### Objectif :

L'objectif des résultats présentés ci-dessous est de montrer les résultats préliminaires de la transplantation chez les patients traités avec la formulation générique de mycophénolate mofétil (Myfenax, Teva).

### Matériel et méthodes :

Au cours des 2 dernières années 34 patients ont reçu le générique mycophénolate mofétil (Myfenax) après transplantation rénale au centre de transplantation à Gdansk. Au cours de la même période 127 autres transplantations rénales ont été réalisées dans notre département et ces patients ont été traités avec d'autres formulations de mycophénolate (CellCept, Myfortic ou Mycophénolate mofétil Apotex) pour partie du schéma d'immunosuppression. Quinze des patients Myfenax ont reçu une paire de reins du même donneur et ont reçu le mycophénolate mofétil original Cell-Cept.

### Résultats :

Les résultats des transplantations rénales dans les deux groupes (Myfenax vs princeps) étaient bons; avec une fonction satisfaisante des greffons, et aucuns cas de perte du greffon ont été signalés.

Il n'y avait pas de différence dans l'incidence du rejet de greffe rénale aiguë dans les deux groupes. Des effets indésirables modérés liés à l'immunosuppression ont été observés dans les deux groupes. D'autre part, une comparaison entre les 34 patients prenant Myfenax et les 127 autres patients prenant d'autres formulations de mycophénolate n'a révélé aucune différence dans l'incidence des rejets aigus, de retard de fonction de la greffe, dans la perte du greffon et de la mort.

Conclusions : Il n'y a eu aucune différence dans l'incidence des rejets aigus, de retard de fonction de la greffe, dans la perte du greffon et dans la survenue de décès chez les patients avec Myfenax contre CellCept d'origine et d'autres formulations de mycophénolate.

Afin de confirmer son équivalence biologique et pharmacocinétique complète avec le médicament de référence, des études sur le long terme, randomisées doivent être effectuées sur les patients transplantés rénaux avec un grand nombre de sujets.

## **2. Analyse :**

Il s'agit d'une étude de cohorte prospective.

Les critères d'inclusion sont bien décrits.

Il n'y a pas eu de calcul du nombre de sujets nécessaire mais il est important au vu de la pathologie étudiée.

La méthodologie est appropriée et bien décrite, mais la durée de six mois est faible. Les critères de jugement sont reproductibles et précis (bilan biologique, rejet, décès).

Il n'y a pas d'indication sur d'éventuels conflits d'intérêts.

## M. Article 13

Interchangeability of ciclosporin formulations in stable adult renal transplant recipients: comparison of Equoral and Neoral capsules in an international, multicenter, randomized, open-label trial (38)

### 1. Résumé

#### Objectif :

Le coût de l'immunosuppression après transplantation peut être réduite en utilisant la ciclosporine générique (par exemple, Equoral) plutôt que le princeps comme Neoral. Ainsi, cette étude vise à évaluer l'interchangeabilité, la sécurité et la tolérabilité d'Equoral, le générique de la ciclosporine, avec Neoral chez les patients greffés rénaux stables.

#### Matériel et méthodes :

Il s'agit d'un essai clinique, étude multicentrique, randomisée, sans aveugle, avec deux groupes parallèles chez des patients transplantés rénaux stables, en comparant 6 mois de traitement avec Equoral et Neoral. Le premier point était la comparaison entre les traitements de la dose journalière totale de ciclosporine à la fin de l'étude. Au total, 99 patients ont été inclus et ont constitué l'analyse complète, et 78 patients ont formé l'analyse per protocol.

#### Résultats :

Equoral s'est révélé équivalent à Neoral en ce qui concerne le premier point de la dose quotidienne à la fin de l'étude. Les niveaux de sérum de ciclosporine sont comparables à la fin de l'étude. Il n'y a pas eu de rejet de greffe rénale, mais il y a eu

un mort (dans le groupe Neoral). La tolérabilité des médicaments et l'incidence des événements indésirables étaient comparables entre les groupes de traitement.

En conclusion, Equoral et Neoral sont interchangeables chez les patients transplantés rénaux stables, et les deux médicaments sont associés à une sécurité et une tolérabilité similaire.

## 2. Analyse

Score de JADAD	
QUESTIONS	POINTS
L'étude est-elle randomisée?	1/1
La méthode de randomisation est-elle décrite et appropriée ?	0/1
L'étude est-elle en double aveugle?	0/1
La méthode en double aveugle est-elle décrite et appropriée?	0/1
Les exclus et les perdus de vue sont-ils décrits?	1/1
Déduire un point si la méthode utilisée pour la randomisation est décrite et inappropriée.	-1
Déduire un point si l'étude est réalisée en double aveugle, mais la méthode employée inappropriée.	-1
<b>TOTAL</b>	<b>2/5</b>

Il s'agit d'un essai clinique multicentrique randomisé sans aveugle. La méthode de randomisation n'est pas décrite.

Le nombre de sujets est important au vu du nombre de greffés rénaux. Le suivi n'est que sur six mois, ce qui est faible. Il n'y a pas eu de calcul du nombre de sujets nécessaires.

Il y a un biais de recrutement par rapport à l'âge des transplantés, il n'y a personne de plus de 68 ans. En même temps les greffés de plus de 65 ans ne sont pas la classe d'âge la plus représentée dans la population des greffés rénaux.

Les groupes sont comparables. Les critères d'inclusion sont bien décrits.

21,2% d'exclus pour non respect du protocole, ce qui est beaucoup.

Il n'y a pas de différence de concentration entre le générique et l'original retrouvée. L'aggravation de la tension artérielle notée dans le tableau 4 page 4 avec le traitement original ne permet pas de conclusion hâtive, le nombre de sujet doit être plus important et cela étudié en tant qu'objectif primaire.

Il y a un conflit d'intérêt avec le premier auteur, avec Novartis qui produit Neoral. Le deuxième auteur a un conflit d'intérêt avec TEVA qui possède IVAX. Equoral est produit par le laboratoire IVAX ce qui est un conflit d'intérêt majeur, car l'étude a été supportée financièrement par le laboratoire IVAX qui produit le générique et le deuxième auteur a un conflit d'intérêt avec ce laboratoire. Les erreurs de méthodologie lui confèrent un score bas de 2/5.

## N. Article 14

Does bioequivalence between modified cyclosporine formulations translate into equal outcomes? (39)

### 1. Résumé

Neoral a été remplacé par une formulation de cyclosporine générique au niveau de notre hôpital.

#### Matériel et méthodes :

Nous avons comparé les résultats pour des transplantés rénaux de novo qui ont reçus Gengraf (n=88) ou Neoral (n=100) dans une étude rétrospective unicentrique.

#### Résultats :

Par rapport aux patients ayant reçu Neoral, les patients ayant reçu Gengraf étaient significativement plus susceptibles d'avoir un épisode aigu de rejet (39% vs 25%,  $p=0,04$ ), plus susceptibles d'avoir un deuxième épisode de rejet (13% vs.

4%;  $p=0,03$ ), ou d'avoir reçu une préparation d'anticorps pour traiter le rejet aigu (19% contre 8%;  $p=0,02$ )

Les patients traités avec Gengraf avaient un degré plus élevé de la variabilité intrapatient pour les concentrations de cyclosporine résiduelles tel que déterminé par le coefficient de variation ( $p<0,05$ ). L'incidence du rejet aigu à 6 mois post-transplantation était significativement plus élevée chez les patients qui ont reçus Gengraf par rapport à Neoral. Une analyse prospective plus grande est justifié afin de comparer ces formulations de cyclosporine chez les de novo transplantés rénaux.

## 2. Analyse

Il s'agit d'une étude rétrospective unicentrique. Les critères d'inclusion et d'exclusion sont bien décrits. Le nombre de sujet nécessaire n'a pas été calculé mais l'échantillon des deux groupes est de taille importante en rapport au nombre de transplantés rénaux.

Suivi de seulement 6 mois mais qui montre déjà une différence. Les groupes sont comparables.

On compare deux groupes qui ont été transplantés à deux périodes différentes. Le risque de biais de sélection est important.

Le financement et les conflits d'intérêts n'ont pas été évoqués.

## O. Article 15

The impact of conversion from Prograf to generic tacrolimus in liver and kidney transplant recipients with stable graft function (40)

### 1. Résumé

#### Objectif :

La bioéquivalence du générique récemment disponible, une formulation de tacrolimus, fabriquée par Sandoz, a été démontrée chez des sujets sains. Le produit de référence est Prograf (Astellas Pharma, Tokyo, Japon). Cependant, la sécurité et l'efficacité de substitution avec le tacrolimus générique chez les patients transplantés n'ont pas été évaluées.

### Matériel et méthodes :

Les concentrations du tacrolimus et les paramètres de fonctionnement du foie et des reins ont été enregistrés avant et après la substitution du générique chez 48 greffés du foie et 55 du rein.

### Résultats :

Chez les patients transplantés hépatiques, la concentration moyenne en tacrolimus / dose était 184,1 ( $\pm$  123,2) ([ng / ml] / [mg / kg / jour]) pour le princeps et 154,7 ( $\pm$  87,8) ([ng / ml] / [mg / kg / jour]) pour le produit générique ( $p < 0,05$ ). La concentration moyenne / dose chez les patients transplantés rénaux étaient 125,3 ( $\pm$  92,7) et 110,4 ( $\pm$  79,2) ([ng / ml] / [mg / kg / jour]) pour le traitement de référence et les produits génériques, respectivement ( $p < 0,05$ ). Les concentrations minimales ont diminué en moyenne de 1,98 ng / mL chez les greffés du foie et 0,87 ng / mL chez les greffés du rein après la substitution, avec prise en compte de toutes les variables d'ajustements significatives.

Aucun changement n'a été observé dans les indices biochimiques de la fonction hépatique ou rénale et il n'y a pas eu de cas de rejets aigus survenus après la substitution.

Ces résultats suggèrent que les patients transplantés qui prennent actuellement la formulation de tacrolimus de référence peuvent être substitués en toute sécurité au produit générique Sandoz si les concentrations minimales sont étroitement surveillées après la substitution.

## 2. Analyse

Il s'agit d'une étude rétrospective, unicentrique, non randomisée. Les critères d'inclusion et d'exclusion ont été décrits.

Les critères de jugement sont bons, paramètres biologiques et épisode de rejet aigu. Il n'y a pas eu de mesure du nombre de sujets nécessaires.

Il ne s'agit pas de patients transplantés de novo. Au moins trois mois après la transplantation se sont écoulés, ils ont déjà passé une phase plus critique par rapport à si on avait pris des patients transplantés de novo.

Une variation des doses de tacrolimus a été observée suite au changement de traitement pour rester dans les normes sériques demandées.

Il n'y a pas de conflits d'intérêt.

## DISCUSSION

### I. La levothyroxine

Cette revue n'a pas permis de trouver des articles comparant l'efficacité entre générique et princeps de la levothyroxine d'après les critères d'inclusion.

Des études de bioéquivalence ont été retrouvées mais elles ne sont pas dans les critères d'inclusion. Par la nature même de cette maladie, il faudrait un déséquilibre important pour retrouver des conséquences cliniques, il paraît très difficile d'effectuer une étude de qualité comparant l'efficacité entre générique et médicament original sur la base simplement de critères cliniques dans le cadre de la maladie thyroïdienne.

De plus il existe une grande variabilité individuelle de la TSH, un rythme circadien et une variation circannuelle du taux de TSH, ainsi qu'une variabilité interdosage (44). Une étude basée simplement sur la variation du taux de TSH ne serait pas valable également.

L'ANSM sur la base « d'un nombre significatif de notifications de perturbation de l'équilibre thyroïdien après une substitution du princeps par un générique » considérant que « l'ajustement posologique de ce traitement au long cours est individuel et nécessite un contrôle clinique et biologique attentif, l'équilibre thyroïdien du patient pouvant être sensible à de très faibles variations de dose ... l'Agence a émis des recommandations aux professionnels de santé. Elles précisent qu'une surveillance est nécessaire en cas de changement entre deux spécialités à base de

lévothyroxine: spécialité de référence vers spécialité générique, spécialité générique vers spécialité de référence ou spécialité générique vers une autre spécialité générique. » (7)

## II. Les antibiotiques

En ce qui concerne l'article 6, ce n'est pas un problème lié au générique mais plutôt une mauvaise prescription et mauvaise utilisation de la ciprofloxacine. La pression des patients, le manque de connaissance des recommandations et des risques de résistance, le manque de temps pour éduquer le patient et la prescription afin de se protéger pour le médecin sont des raisons citées par cet article qui augmentent le nombre de prescriptions injustifiées. L'article 6 ne permet pas de conclure à une augmentation des résistances bactériennes à cause des génériques.

Selon les critères d'étude, il n'y a pas d'études de qualité comparant l'efficacité entre générique et princeps retrouvées.

On retrouve surtout des études étrangères et les reproches faits aux médicaments génériques sont basés sur des études effectuées in vitro ou sur modèle animal, en particulier sur les travaux d'une équipe colombienne, avec des génériques qui n'existent pas en France (45) (7) (46).

Selon le Code de la Santé Publique (article R.5121-29 2°) : « aucune étude de bioéquivalence n'est requise pour une spécialité injectable administrée par voie intraveineuse sous forme d'une solution aqueuse lorsque la substance active est identique à celle de la spécialité de référence. Pour les médicaments injectables, les garanties de la similarité du médicament générique au médicament de référence sont apportées par des études comparatives des compositions, des caractéristiques physico-chimiques et pharmacotechniques avec la spécialité de référence » (46).

Dans le point d'information de l' AFSSAPS sur les génériques des antibiotiques injectables, il est précisé pour la teicoplanine, que « compte tenu du nombre de sous-composants et des limites définies, il est apparu qu'un différentiel d'activité antibactérienne entre les génériques et la spécialité de référence ne pouvait être écarté » (46). Il est également précisé que le principe même de fabrication par voie de fermentation par microorganismes plutôt que par procédé de synthèse chimique, ce qui est le cas avec la vancomycine et la teicoplanine, confèrent aux antibiotiques des compositions moins bien définies(46).

Les résultats de l'étude sur l'endocardite de lapin accordée par l'AFSSAPS en 2011 ne sont pas trouvables, mais il s'agit de toute façon d'un modèle animal en dehors des critères de cette étude. (46)

L'AFSSAPS précise également les limites et biais de confusions nombreux pour une étude pharmacoépidémiologique (activité de l'établissement, caractéristiques des malades, infections nosocomiales, association de plusieurs antibiotiques, pratique du médecin, observance...) qui pourrait rendre une étude comparant l'efficacité des génériques d'antibiotique difficile à conduire et peu contributive. (46) Ceci peut expliquer pourquoi nous ne pouvons trouver d'études de qualité comparant un générique et son princeps.

### **III. Les dispositifs transdermiques contenant du fentanyl**

Cette étude n'a pas permis de retrouver des études comparant l'efficacité des patchs de fentanyl. A noter que, l'ANSM a consulté les différentes agences européennes, et « il en ressortait, sur 17 réponses obtenues, que 4 pays interdisaient la substitution, 9 l'autorisaient sans restriction et 4 l'assortissaient de conditions (information du patient ou surveillance médicale particulière) »(7)

L'ANSM donne « une information renforcée sous forme de mise en garde spéciale » (7) , mais qui est en fait valable pour le médicament d'origine, qui est propre à la substance active, il n'y a rien de particulier.

### **IV. Les antiépileptiques**

Notre étude ne retrouve pas d'articles comparant les génériques aux originaux selon les critères définis dans la méthode. On retrouve essentiellement des études de pharmacocinétique et biodisponibilité au niveau des études européennes.

L'académie de médecine retrouve une équivalence des traitements antiépileptiques en s'appuyant sur les résultats d' une métaanalyse faite par une équipe aux Etats Unis mais recommande la plus grande prudence lors de la substitution (10). Il en est de même pour l'ANSM qui s'appuie sur une étude du Centre Régional de Pharmacovigilance de Rennes après l'interrogatoire de 300 neurologues libéraux qui montre une augmentation de l'inquiétude des patients, du nombre d'appels téléphoniques et pour 30% d'entre eux une récurrence de crise ou des effets indésirables , mais « les données n'ont pas été jugées suffisantes pour

apporter la démonstration scientifique d'une relation entre la substitution et le déséquilibre de la pathologie épileptique chez les patients. (7) ». On retrouve cette inquiétude des patients, l'augmentation du nombre d'appels téléphoniques et de séjours d'hospitalisation par l'intermédiaire d'un interrogatoire chez des neurologues allemands, autrichiens, et suisses. (47) La nature même de cette étude et ses biais ne permettent pas de conclure à une différence d'efficacité.

L'ANSM recommande un dialogue entre le médecin et le patient lors de la substitution, par la nature même de la maladie épileptique, une situation anxiogène peut favoriser la survenue d'une crise.(7)

Un essai contrôlé randomisé en double aveugle devrait être conduit en Europe afin de prouver l'équivalence des génériques et des princeps des traitements antiépileptiques.

## **V. Les statines**

L'article 2 et l'article 8 ont permis de démontrer une équivalence thérapeutique entre l'atorvastatine générique et son princeps pour le premier et la simvastatine générique et ses originaux d'autre part.

Les études ne sont pas irréprochables et ont un niveau de preuve faible selon les critères de la HAS (niveau 4) du fait qu'elles soient des études rétrospectives.

## **VI. Les Inhibiteurs de la Pompe à Proton**

On ne peut pas conclure à une équivalence devant les erreurs méthodologiques importantes de l'article 1. Il n'y a pas d'autres études retrouvées concernant cette classe médicamenteuse selon les critères de cette étude, on ne peut pas conclure à une équivalence ni à une différence d'efficacité.

## **VII. Les biphosphonates**

L'étude 5 est toutefois bien conduite mais de part son caractère rétrospectif elle est à un niveau de preuve scientifique faible. De plus devant une observance différente entre le médicament générique et l'original on ne peut pas comparer l'efficacité des traitements. Cette différence d'observance pourrait être liée à une intolérance supérieure au générique de l'alendronate. Une étude à la recherche d'une différence dans la fréquence d'évènements indésirables entre le générique alendronate et son princeps mériterait d'être diligentée.

L'étude 4 présente des erreurs méthodologiques importantes.

On ne peut pas donc conclure à une majoration des effets indésirables ni à une équivalence ou différence d'efficacité avec ces deux articles.

Il n'y a pas d'autres études retrouvées concernant cette classe médicamenteuse selon les critères de cette étude.

## VIII. Le salbutamol inhalé

On ne peut pas conclure à une équivalence devant les erreurs méthodologiques importantes de l'article 3.

Il n'y a pas d'autres études retrouvées concernant cette classe médicamenteuse selon les critères de cette étude, on ne peut pas conclure à une équivalence ni à une différence d'efficacité.

## IX. Le clopidogrel

Il n'y a pas d'études retrouvées concernant cette molécule selon les critères de cette étude. Selon l'Académie nationale de Médecine, « le Plavix® est l'hydrogénosulfate de clopidogrel. Ses génériques sont à base d'autres sels, benzène sulfonate ou chlorhydrate. Ce changement de la nature du sel augmente la fluctuation de biodisponibilité et peut compliquer la substitution »(10).

Cette molécule mériterait un essai clinique randomisé en double aveugle afin de voir s'il existe une différence sur la morbidité entre le Plavix® et ses génériques.

## X. Les antihypertenseurs

L'étude 9 est de bonne qualité, elle montre une équivalence entre les génériques et les princeps des antihypertenseurs avec un niveau de preuve faible du fait qu'elle soit rétrospective.

Il y a de nombreux conflits d'intérêts avec le premier auteur qui a écrit, et le dernier qui apporte la validité scientifique, gros conflits d'intérêts des auteurs principaux. Mais la conclusion ne va pas dans le sens des laboratoires donc c'est à relativiser.

L'article 7 et l'article 9 ont permis de démontrer une équivalence thérapeutique entre les antihypertenseurs génériques et leurs princeps. Mais il faut prendre en compte que ces études ont un niveau de preuve faible selon la HAS.

## **XI. Les anticoagulants**

Notre étude ne retrouve pas d'articles de qualité comparant les génériques aux originaux selon les critères définis dans la méthode.

## **XII. Les immunosuppresseurs (mycophénolate mofétil, tacrolimus, ciclosporine)**

### **Ciclosporine :**

Les études 10, 13 et 14 concernent la ciclosporine.

En ce qui concerne l'article 10 il y a seulement 20% des sujets inclus avec le protocole initial et les autres avec des traitements différents, on compare donc des patients avec des traitements immunosuppresseurs différents, on ne peut pas comparer leurs résultats. Cette étude présente de nombreuses erreurs de méthodologie et un nombre de sujets insuffisants ne permettant pas d'exploiter les résultats et de conclure à une équivalence. De plus elle a un niveau de preuve faible selon la HAS.

L'article 10 présente des résultats inexploitable

Par contre l'article 13 est correct et montre une équivalence du générique Equoral et de l'original mais il faut modérer ses résultats en prenant en compte les erreurs méthodologiques dont une durée courte et un conflit d'intérêt majeur.

L'article 14 montre une différence d'efficacité entre le générique Gengraf et l'original mais cette étude a un certain nombre de limites ne permettant pas de conclure formellement à une différence entre le Neoral et son générique Gengraf mais attire l'attention sur la nécessité d'effectuer un essai large avec randomisation et double aveugle. De plus elle est rétrospective avec un niveau de preuve scientifique bas selon la HAS.

Les articles 13 et 14 montrent des résultats différents, ils ont tous les deux un niveau de preuve faible, et chacun a une marque différente de générique. Est-ce que Equoral est équivalent à l'original alors que Gengraf ne l'est pas ? Une étude d'un niveau de preuve supérieur mériterait d'être conduite avec ces deux génériques de la ciclosporine.

### **Tacrolimus :**

L'article 11 est de bonne qualité méthodologique et retrouve une équivalence entre le tacrolimus générique et l'original, avec un niveau de preuve faible selon la HAS du fait qu'il s'agisse d'une étude de cohorte rétrospective. Il existe une variation des concentrations de tacrolimus générique au 14eme jour.

L'article 15 ne permet pas de conclure quant au fait de l'équivalence en terme d'efficacité, l'étude est trop courte et de faible niveau de preuve selon la HAS mais cette étude peut appuyer l'idée d'un suivi rapproché des concentrations après la

substitution par un générique. La durée de suivie est trop faible, au maximum 90 jours ce qui est trop court pour voir la survenue d'un rejet, les résultats auraient ils été les même sur un suivi beaucoup plus long ?

Cette idée d'un dosage plus rapproché qui serait nécessaire peut être rapproché des remarques faites par la Société Francophone de Transplantation : « la substitution par un générique nécessite des contrôles biologiques et un suivi clinique rapproché pour s'assurer de la bonne exposition au produit et effectuer les adaptations de posologie si nécessaire ».(48)

### **Mycophenolate mofetil :**

L'étude 12 traite du générique du mycophenolate mofetil et est bien dans son ensemble. Il s'agit des résultats préliminaires d'une étude sur les six premiers mois ce qui est un peu court pour conclure. L'étude finale complète n'a pu être retrouvée. A-t-elle été menée à terme ou publiée ?

Une étude plus longue avec randomisation et double aveugle est nécessaire. La durée de suivi de 6 mois est courte.

Cette étude ne permet pas de conclure formellement mais montre une équivalence entre le mycophenolate mofetil générique et l'original cependant elle présente des limites et un niveau de preuve faible selon la HAS.

### **XIII. Les limites de cette étude**

La principale limite a été le manque d'études comparant l'efficacité thérapeutique des médicaments génériques avec les originaux. De plus, étant déjà limitées en nombre, ces études sont souvent d'un niveau de preuve faible selon la HAS et/ou avec des erreurs méthodologiques ou des biais.

Le fait de ne choisir que des études européennes permet d'être au plus proche de notre pratique et des médicaments génériques qui sont à notre disposition en tant qu'europpéen, mais limite également automatiquement le nombre d'études disponibles.

Une étude compare à chaque fois qu'une seule marque de générique, un générique peut montrer une équivalence alors que celui d'une autre marque voire même de la même marque de part ses excipients différents ou sa galénique différente pourrait ne pas montrer une équivalence. Par exemple ici, Gengraf et Equoral génériques du même princeps pourraient ne pas être tous les deux des équivalents thérapeutiques avec l'original, hypothèse à vérifier avec des études plus rigoureuses.

Ajoutons qu'on ne peut pas extrapoler non plus les résultats. Une étude peut montrer une équivalence thérapeutique de la simvastatine par exemple mais ce n'est pas pour autant que toute la classe thérapeutique est équivalente avec les princeps. Il serait bien entendu impossible d'effectuer une étude avec toutes les marques de générique ni toutes les molécules. Toutes ces études ont un coût et on voit bien la difficulté de démontrer l'équivalence d'un générique et de son princeps en se basant strictement sur une équivalence thérapeutique.

## CONCLUSION

L'originalité de cette étude a été de ne s'appuyer que sur des études comparant strictement l'efficacité des médicaments génériques par rapport aux princeps. Les études européennes sont en qualité et en nombre insuffisantes.

Notre travail a permis de mettre en évidence une efficacité thérapeutique identique de la simvastatine, de l'atorvastatine, des antihypertenseurs, du tacrolimus et du mycophenolate mofetil avec des études de faible niveau de preuve. Elle a permis de retrouver la nécessité de dosage du tacrolimus comme évoqué dans certaines recommandations.

Pour certaines classes thérapeutiques des études de qualité comparant l'efficacité purement thérapeutique sont très difficiles voire impossible à effectuer, ce qui est le cas de la lévothyroxine et des antibiotiques par exemple. Démontrer l'équivalence thérapeutique sans s'appuyer sur les études de bioéquivalence des génériques par rapport aux princeps restera difficile et presque illusoire pour certaines classes médicamenteuses.

Pour certaines classes des études de bonne qualité montrant une équivalence thérapeutique stricte (les antiépileptiques par exemple) permettrait de restaurer la confiance même si les résultats ne sont pas extrapolables pour tous les génériques vendus.

Des problèmes éthiques se posent pour les génériques en oncologie ou pour l'immunosuppression chez les transplantés par exemple. Peut être que dans ces classes médicamenteuses, un nombre limité autorisé de générique et ayant fait la

preuve d'une équivalence thérapeutique stricte avec des études de haut niveau de preuve serait la solution.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. ONUSIDA. Le sida en chiffres [Internet]. 2013. Disponible sur: [http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/JC2571\\_AIDS\\_by\\_the\\_numbers\\_fr\\_1.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/JC2571_AIDS_by_the_numbers_fr_1.pdf)
2. Groupement pour l'Elaboration et la Réalisation des Statistiques (GERS). Point Chiffré. 2013.
3. Groupement pour l'Elaboration et la Réalisation des Statistiques (GERS). Point chiffré. 2002.
4. Code de la santé publique. Article L5121-1 [Internet]. Disponible sur: <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006689870&dateTexte=&categorieLien=cid>
5. Sarradon-Eck A, Blanc M-A, Faure M. Des usagers sceptiques face aux médicaments génériques : une approche anthropologique. Rev DÉpidémiologie Santé Publique. mars 2007;55(3):179-85.
6. Lagarce L, Lusson-Brisset C, Bruhat C, Diquet B, Lainé-Cessac P. Médicaments génériques, le point de vue des médecins : enquête d'opinion réalisée auprès des médecins libéraux du Maine-et-Loire. Thérapie. janv 2005;60(1):67-74.
7. ANSM. Les médicaments génériques : des médicaments à part entière - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. 2012 [cité 16 sept 2014]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-ANSM-explique-pourquoi-les-medicaments-generiques-sont-des-medicaments-a-part-entiere-Point-d-information>
8. Inspection Générale des Affaires Sociales. Evaluation de la politique française des médicaments génériques [Internet]. 2012. Disponible sur: [http://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/RM2012-115P\\_-\\_DEF\\_sans\\_sign.pdf](http://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/RM2012-115P_-_DEF_sans_sign.pdf)
9. Académie nationale de Pharmacie. Médicaments génériques [Internet]. 2012. Disponible sur: [http://www.acadpharm.org/dos\\_public/RAPPORT\\_GENériques\\_VF\\_2012.12.21.pdf](http://www.acadpharm.org/dos_public/RAPPORT_GENériques_VF_2012.12.21.pdf)
10. 12-02 Place des génériques dans la prescription | Académie nationale de médecine [Internet]. [cité 9 avr 2015]. Disponible sur: <http://www.academie-medecine.fr/publication100036458/>
11. L'autorité française du médicament interdit 25 génériques testés en Inde [Internet]. Le Figaro. 2014 [cité 9 avr 2015]. Disponible sur:

- <http://www.lefigaro.fr/conjoncture/2014/12/09/20002-20141209ARTFIG00184-1-autorite-francaise-du-medicament-interdit-25-generiques-fabriques-en-inde.php>
12. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Autorisation - Glossaire [Internet]. [cité 19 sept 2014]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/glossair/glossair.php>
  13. Dussol A. Le médicament générique. P.U.F. 2009.
  14. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence [Internet]. 2000. Disponible sur: [http://www.emea.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003519.pdf](http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003519.pdf)
  15. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Eudralex, vol. III C : « Guidelines on medicinal products for human use », Efficacy, 1998, p. 235.
  16. Un peu d'histoire | GEMME - Participer à l'évolution du modèle de santé français [Internet]. [cité 14 mars 2013]. Disponible sur: <http://www.medicamentsgeneriques.info/le-medicament-generique/un-peu-dhistoire/>
  17. Dussol A. Le médicament générique. P.U.F. 2009.
  18. Le Parlement Européen, Le Conseil de l'Union Européenne. Directive 2001/83/CE du Parlement Européen et du Conseil du 6 novembre 2001 [Internet]. Journal Officiel des Communautés Européennes; 2001. Disponible sur: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2001:311:0067:0067:FR:PDF>
  19. Ressenti des entraves à la prescription des médicaments génériques : étude qualitative auprès des médecins généralistes de la région PACA [Internet]. [cité 29 avr 2015]. Disponible sur: <http://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00918530/>
  20. Roffé F. Mesure des erreurs de compréhension de la prescription lors de la substitution médicamenteuse : enquête de patients dans les pharmacies de l'agglomération grenobloise en 2013. 18 nov 2013;111.
  21. Académie nationale de Pharmacie. Matières premières pharmaceutiques, Mondialisation et Santé Publique. Recommandations de l'Académie nationale de Pharmacie et communiqué de presse. 2011.
  22. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*. 2009;339:b2700.
  23. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. févr 1996;17(1):1-12.
  24. Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé. Haute Autorité de Santé - Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations [Internet]. 2000 [cité 23 janv 2013]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_434715/guide-danalyse-de-la-litterature-et-gradation-des-recommandations?xtmc=&xtcr=1](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_434715/guide-danalyse-de-la-litterature-et-gradation-des-recommandations?xtmc=&xtcr=1)

25. CONSORT Statement [Internet]. 2007 [cité 31 janv 2013]. Disponible sur: <http://www.consort-statement.org/consort-statement/>
26. Miehle S, Löbe S, Madisch A, Kuhlisch E, Laass M, Grossmann D, et al. Intra-gastric acidity during administration of generic omeprazole or esomeprazole - a randomised, two-way crossover study including CYP2C19 genotyping. *Aliment Pharmacol Ther.* févr 2011;33(4):471-6.
27. Boh M, Opolski G, Poredos P, Ceska R, Jezovnik M. Therapeutic equivalence of the generic and the reference atorvastatin in patients with increased coronary risk. *Int Angiol J Int Union Angiol.* août 2011;30(4):366-74.
28. Williamson IJ, Reid A, Monie RD, Fennerty AG, Rimmer EM. Generic inhaled salbutamol versus branded salbutamol. A randomised double-blind study. *Postgrad Med J.* mars 1997;73(857):156-8.
29. Perkins AC, Blackshaw PE, Hay PD, Lawes SC, Atherton CT, Dansereau RJ, et al. Esophageal transit and in vivo disintegration of branded risedronate sodium tablets and two generic formulations of alendronic acid tablets: a single-center, single-blind, six-period crossover study in healthy female subjects. *Clin Ther.* mai 2008;30(5):834-44.
30. Ringe JD, Möller G. Differences in persistence, safety and efficacy of generic and original branded once weekly bisphosphonates in patients with postmenopausal osteoporosis: 1-year results of a retrospective patient chart review analysis. *Rheumatol Int.* déc 2009;30(2):213-21.
31. Jensen US, Muller A, Brandt CT, Frimodt-Moller N, Hammerum AM, Monnet DL, et al. Effect of generics on price and consumption of ciprofloxacin in primary healthcare: the relationship to increasing resistance. *J Antimicrob Chemother.* 2 avr 2010;65(6):1286-91.
32. Ahrens W, Hagemeyer C, Mühlbauer B, Pigeot I, Püntmann I, Reineke A, et al. Hospitalization rates of generic metoprolol compared with the original beta-blocker in an epidemiological database study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* déc 2007;16(12):1298-307.
33. Caisse Primaire d'Assurance Maladie. Comparaison de l'efficacité d'un médicament générique et d'un princeps : l'exemple d'un médicament très fréquemment prescrit, la simvastatine 20 mg. 2012.
34. Corrao G, Soranna D, Merlino L, Mancia G. Similarity between generic and brand-name antihypertensive drugs for primary prevention of cardiovascular disease: evidence from a large population-based study. *Eur J Clin Invest.* 1 oct 2014;44(10):933-9.
35. Niemczyk M, Paczek L. Generic formulation of Cyclosporine A, Equoral®, in de novo kidney transplant recipients: five-year follow-up. *Ann Transplant Q Pol Transplant Soc.* juin 2011;16(2):59-62.
36. Dannhorn E, Cheung M, Rodrigues S, Cooper H, Thorburn D, Patch D, et al. De novo use of generic Tacrolimus in liver transplantation - a single centre experience with 1 year follow up. *Clin Transplant.* 21 août 2014;

37. Rutkowski B, Bzoma B, Dębska-Ślizień A, Chamienia A. Immunosuppressive regimens containing generic mycophenolate mofetil (Myfenax) in de novo renal transplant recipients--preliminary results of 6-month observation. *Ann Transplant Q Pol Transplant Soc.* déc 2011;16(4):74-80.
38. Vítko S, Ferkl M. Interchangeability of ciclosporin formulations in stable adult renal transplant recipients: comparison of Equoral and Neoral capsules in an international, multicenter, randomized, open-label trial. *Kidney Int Suppl.* mars 2010;(115):S12-6.
39. Taber DJ, Baillie GM, Ashcraft EE, Rogers J, Lin A, Afzal F, et al. Does bioequivalence between modified cyclosporine formulations translate into equal outcomes? *Transplantation.* 15 déc 2005;80(11):1633-5.
40. Momper JD, Ridenour TA, Schonder KS, Shapiro R, Humar A, Venkataramanan R. The impact of conversion from prograf to generic tacrolimus in liver and kidney transplant recipients with stable graft function. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* sept 2011;11(9):1861-7.
41. Cadwallader J, Vaillant H, Pouchain D. Des recommandations américaines révolutionnaires sur le traitement de la dyslipidémie. *exercer* 2014. (112):89-91.
42. Generic inhaled salbutamol versus branded salbutamol. A randomised double-blind study. [Internet]. [cité 6 déc 2012]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2431238/>
43. Remy P, Grimberg P, Audar V, Matignon M. Retour en dialyse des patients en échec de transplantation rénale ou chronique d'une mort néphronique annoncée.. 2010.
44. WEMEAU J-L. Vicissitudes dans l'exploration thyroïdienne [Internet]. 2011. Disponible sur: <http://www.ibs-corata.org/medias/direct/1-Namur-S5-Wemeau.pdf>
45. Vesga O, Agudelo M, Salazar BE, Rodriguez CA, Zuluaga AF. Generic vancomycin products fail in vivo despite being pharmaceutical equivalents of the innovator. *Antimicrob Agents Chemother.* août 2010;54(8):3271-9.
46. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS). Génériques d'antibiotiques injectables - Point d'information [Internet]. 2011. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Generiques-d-antibiotiques-injectables-Point-d-information/%28language%29/fre-FR>
47. Krämer G, Steinhoff BJ, Feucht M, Pfäfflin M, May TW. Experience with generic drugs in epilepsy patients: an electronic survey of members of the German, Austrian and Swiss branches of the ILAE. *Epilepsia.* mars 2007;48(3):609-11.
48. Le Meur Y, Sebbag L, Anglicheau D, Kamar N, Billaud E, Hulin A, et al. Recommandation de la Société Francophone de Transplantation sur l'utilisation des génériques des immunosuppresseurs [Internet]. 2011. Disponible sur: <http://www.transplantation-francophone.org/modules/news/article.php?storyid=73>

## ANNEXES

### Annexe 1 : Le score de JADAD (23)

Score de JADAD	
QUESTIONS	POINTS
L'étude est-elle randomisée?	/1
La méthode de randomisation est-elle décrite et appropriée ?	/1
L'étude est-elle en double aveugle?	/1
La méthode en double aveugle est-elle décrite et appropriée?	/1
Les exclus et les perdus de vue sont-ils décrits?	/1
Déduire un point si la méthode utilisée pour la randomisation est décrite et inappropriée.	/-1
Déduire un point si l'étude est réalisée en double aveugle, mais la méthode employée inappropriée.	/-1
<b>TOTAL</b>	<b>/5</b>

Haute qualité : score > ou = à 3.

Basse qualité : score < 3.

## Annexe 2 : Liste de contrôle CONSORT (25)

Section	Item N°	Description	N° de page
<b>TITRE &amp; RESUME</b>			
	1A	Identification en tant qu' "essai randomisé" dans le titre	
	1B	Résumé structuré du plan d'essai, méthodes, résultats et conclusions	
<b>INTRODUCTION</b>			
Contexte et objectifs	2A	Contexte scientifique et explication du bien-fondé	
	2B	Objectifs spécifiques et hypothèses	
<b>METHODES</b>			
Plan de l'essai	3A	Description du plan de l'essai (tel que : groupes parallèles, plan factoriel) en incluant les ratios d'allocation	
	3B	Changements importants de méthode après le début de l'essai (tel que les critères d'éligibilité), en expliquer la raison	
Participants	4A	Critères d'éligibilité des participants	
	4B	Structures et lieux de recueil des données	
Interventions	5	Interventions pour chaque groupe avec suffisamment de détails pour pouvoir reproduire l'étude, en incluant comment et quand elles ont été véritablement conduites	
Critères de jugement	6A	Critères "à priori" de jugement principal et secondaires entièrement définis, en incluant comment et quand ils ont été évalués	
	6B	Changement quelconque de critères de jugement après le début de l'essai, en expliquer la raison	
Taille de l'échantillon	7A	Comment la taille de l'échantillon a-t-elle été déterminée ?	
	7B	Quand cela est applicable, explication des analyses intermédiaires et des règles d'arrêt	
<b>RANDOMISATION</b>			
Production de la séquence	8A	Méthode utilisée pour générer la séquence d'allocation par tirage au sort	
	8B	Type de randomisation, en incluant les détails relatifs à une méthode de restriction (comme par ex. : par blocs, avec la taille des blocs)	
Mécanisme d'assignation secrète	9	Mécanisme utilisé pour mettre en œuvre la séquence d'allocation randomisée (comme par exemple : l'utilisation d'enveloppes numérotées séquentiellement), en décrivant chaque mesure prise pour masquer l'allocation jusqu'à l'assignation des interventions.	
Mise en œuvre	10	Qui a généré la séquence d'allocation, qui a enrôlé les participants et qui a assigné les participants à leurs groupes	
Aveugle	11A	Au cas où, décrire qui a été en aveugle après l'assignation des interventions (par exemple, les participants, les administrateurs de traitement, ceux qui évaluent les résultats) et comment ont-ils été empêchés de savoir	
	11B	Si approprié, description de la similitude des interventions	
Méthodes statistiques	12A	Méthodes statistiques utilisées pour comparer les groupes au regard des critères de jugement principal et secondaires	
	12B	Méthodes utilisées pour des analyses supplémentaires, telles que des analyses de sous-groupes ou des analyses ajustées	
<b>RESULTATS</b>			
Flux des participants (un diagramme est fortement conseillé)	13A	Pour chaque groupe, le nombre de participants qui ont été assignés par tirage au sort, qui ont reçu le traitement qui leur était destiné, et qui ont été analysés pour le critère de jugement principal	
	13B	Pour chaque groupe, abandons et exclusions après la randomisation, en donner les raisons	
Recrutement	14A	Dates définissant les périodes de recrutement et de suivi	
	14B	Pourquoi l'essai a-t-il pris fin ou a été interrompu	
Données initiales	15	Une table décrivant les caractéristiques initiales démographiques et cliniques de chaque groupe	
Effectifs analysés	16	Nombre de participants (dénominateur) inclus dans chaque analyse en précisant si l'analyse a été faite avec les groupes d'origine	
Critères de jugement et estimations	17A	Pour chaque critère de jugement principal et secondaire, donner les résultats pour chaque groupe, et la taille estimée de l'effet ainsi que sa précision (comme par ex. : intervalles de confiance à 95%)	
	17B	Pour les variables binaires, une présentation de la taille de l'effet en valeurs absolues et relatives est recommandée	
Analyses accessoires	18	Résultats de toute analyse supplémentaire réalisée, en incluant les analyses en sous-groupes et les analyses ajustées, et en distinguant les analyses spécifiées à priori des analyses exploratoires	
Risques	19	Tous les risques importants ou effets secondaires inattendus dans chaque groupe (pour un conseil détaillé voir 'CONSORT for harms')	
<b>DISCUSSIONS</b>			
Limitations	20	Limitations de l'essai, en tenant compte des sources de biais potentiels ou d'imprécision, et au cas où, en tenant compte de la multiplicité des analyses	
"Généralisabilité"	21	"Généralisabilité" (validité externe, applicabilité) des résultats de l'essai	
Interprétation	22	Interprétations/conclusions cohérentes avec les résultats, en tenant compte du ratio bénéfices/risques et de possibles autres faits pertinents	
<b>INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES</b>			
Enregistrement	23	Numéro d'enregistrement de l'essai en précisant le registre utilisé	
Protocole	24	Où le protocole complet de l'essai peut-il être consulté, si possible	
Financement	25	Sources de financement et autres ressources (par ex. : fourniture de médicaments), rôle des donateurs	

## **Annexe 3 : Les résultats des analyses et les articles : CD joint**

**AUTEUR : Nom : VENNER**

**Prénom : Gabriel**

**Date de Soutenance : 111 juin 2015**

**Titre de la Thèse : L'efficacité thérapeutique d'un médicament générique est-elle identique à celle du médicament d'origine ? Une revue de littérature.**

**Thèse - Médecine - Lille 2015**

**Cadre de classement : Pharmacologie**

**DES + spécialité : Médecine Générale**

**Mots-clés : Médicaments génériques, efficacité, équivalence**

**Contexte** : Les médicaments génériques sont de plus en plus plébiscités, cependant le doute sur une efficacité thérapeutique équivalente persiste chez nombre de patients et de médecins. L'objectif principal de cette étude était de réaliser une revue de la littérature à la recherche d'études comparant strictement l'efficacité thérapeutique des médicaments génériques avec les princeps.

**Méthode** : Elle a été menée en suivant les règles du Prisma Statement et réalisée en interrogeant les bases de données informatiques. Les études incluses étaient en français ou en anglais, de 2000 à 2014 inclus, in vivo, européennes. Les articles ont été analysés par deux lecteurs indépendants.

**Résultats** : 645 articles ont été trouvés et 15 correspondaient aux critères d'inclusion. Parmi eux, un concernait le salbutamol, un les antibiotiques, un les IPP, deux les biphosphonates et ils n'avaient pas permis de démontrer une équivalence thérapeutique par manque de qualité méthodologique. Deux traitaient des statines, deux des antihypertenseurs et permettaient de montrer une équivalence. Six études concernaient les immunosuppresseurs : trois la ciclosporine dont une de mauvaise qualité, une démontrant l'équivalence et une autre une non équivalence mais avec des limites méthodologiques. Deux sur le tacrolimus, une démontrant l'équivalence et une ne permettant pas de conclure. Les auteurs mettaient en avant des concentrations différentes avec les génériques et rejoignaient certaines recommandations. Une sur le mycophenolate mofétil démontrait l'équivalence.

Il a été difficile de trouver des études comparant strictement l'efficacité thérapeutique et elles présentaient soit des erreurs méthodologiques importantes soit démontraient une efficacité thérapeutique avec un niveau de preuve faible.

Selon nos critères d'étude il n'y avait pas d'article concernant: les antiépileptiques, la levothyroxine, les patchs de fentanyl, le clopidogrel, les anticoagulants.

**Conclusion** : Notre travail a permis de mettre en évidence une efficacité thérapeutique identique de la simvastatine, de l'atorvastatine, des antihypertenseurs, du tacrolimus et du mycophenolate mofétil dans la littérature mais avec des études de faible niveau de preuve. Elle a permis de retrouver la nécessité de dosage du tacrolimus comme évoqué dans certaines recommandations.

**Composition du Jury :**

**Président : Professeur Jacques CARON**

**Asseseurs : Professeur Marc HAZZAN, Docteur Sophie GAUTIER, Docteur Marc BAYEN**