

COMMISSION NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE

Réunion du 29 janvier 2008
(extrait du projet de compte-rendu)

Ce compte-rendu sera définitivement adopté au cours de la Commission nationale de pharmacovigilance du 25 mars 2008.

Enquête officielle relative aux médicaments génériques des antiépileptiques

A. PRESENTATION DES DONNEES

1 - Introduction

Le Centre Régional de Pharmacovigilance de Rennes a présenté les résultats de l'enquête officielle de pharmacovigilance sur les médicaments génériques d'antiépileptiques. Cette enquête a été décidée lors du Comité Technique de pharmacovigilance du 4 septembre 2007. Elle fait notamment suite à la publication d'un communiqué de presse de la Ligue Française Contre l'Epilepsie le 3 juillet 2007, prenant position contre la substitution générique des antiépileptiques. Elle vise à confirmer ou non le signal relatif à une augmentation du nombre de notifications d'effets indésirables associés aux spécialités génériques d'antiépileptiques en particulier des cas de convulsions, de recrudescence de crises et d'inefficacité. Cette enquête a été présentée lors du Comité Technique de Pharmacovigilance du 8 janvier 2008.

2 – Méthodologie

L'enquête a couvert la période du 31/10/2000 (date de commercialisation du premier générique en France) au 30/09/2007.

Les requêtes ont porté sur les cas français et internationaux, à partir d'une liste de termes MedDRA prédéfinie. L'enquête a porté sur l'ensemble des cas français de convulsions, recrudescence de crises et inefficacité, enregistrés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance et dans les bases de données des laboratoires commercialisant des médicaments princeps et/ou des médicaments génériques antiépileptiques.

De cette étude ont été exclus, notamment, les cas de confusion/hyponatrémie (sans convulsions) et les encéphalopathies avec hyperammoniémie, les surdosages intentionnels, les cas insuffisamment documentés, les cas dans lesquels l'épilepsie n'était pas l'indication du traitement.

Une analyse globale de toutes les observations rapportées et l'évolution des chiffres de vente sur la période ont été demandées à chaque laboratoire. Il importait en effet de définir les circonstances d'apparition des crises d'épilepsie et de calculer un taux de notification pour les princeps et pour leurs génériques.

Les observations concernant DEPAKINE ont toutes été revues pour calculer au plus près le taux de notification et le comparer à l'auto-générique Winthrop.

3 – Résultats

a. Valproate de sodium

Laboratoire	Nombre total de notifications retenues (Base nationale + laboratoire)	Taux de notification dans l'indication retenue
Sanofi-Aventis (princeps : DEPAKINE)	83	8,5 pour 100000 patient-années pour la période de commercialisation
Winthrop (auto-générique des laboratoires Sanofi)	13 (7 en 2006 6 en 2007)	11,4 pour 100 000 patient-années en 2006 7,2 pour 100 000 patient-années en 2007
Merck –Qualimed	6	22,5 pour 100 000 patient-années pour la période de commercialisation.
Sandoz-G GAM	4	31,8 pour 100 000 patient-années pour la période de commercialisation
Biogaran	11	59,1 pour 100 000 patient-années pour la période de commercialisation
Teva	3	43,2 pour 100 000 patient-années pour la période de commercialisation
EG labo	1	22,5 pour 100 000 patient-années pour la période de commercialisation
Ratiopharm	1	22,8 pour 100 000 patient-années pour la période de commercialisation
Arrow	0	
Ranbaxy	0	
Laboratoire non identifié	12	22,8 pour 100 000 patient-années pour l'ensemble des laboratoires

Le taux de notification estimé pour l'auto-générique Winthrop est comparable à celui estimé pour la Dépakine[®]. Le seul cas de réintroduction positive d'un générique est survenu avec cet autogénérique chez un patient de 43 ans précédemment traité en monothérapie par Dépakine Chrono[®], confirmant l'influence probable de l'anxiété anticipatoire liée à la prise d'un générique.

Des taux de notification supérieurs sont estimés pour les génériques Sandoz-G Gam, Biogaran et Téva, comme pour Merck, EG Labo et Ratiopharm, mais de manière moins marquée.

Il ressort des observations les éléments suivants :

- Les observations concernant le princeps sont beaucoup plus documentées que les observations génériques (souvent déclarées par les pharmaciens).
- L'âge moyen des patients traités est très légèrement supérieur pour le princeps (42 ans versus 37 ans) et on ne retrouve qu'un enfant concerné par la substitution.
- La pathologie épileptique est le plus souvent stabilisée depuis plusieurs années avec une monothérapie de princeps lorsqu'il y a substitution par un générique.
- La durée du traitement par générique n'excède pas 6 mois.
- Les observations sont graves à plus de 50% pour les cas princeps contre 27% pour les cas génériques ce qui explique sans doute la meilleure documentation des cas concernant le princeps.
- Les facteurs de risque classiques de survenue de crise sont retrouvés pour le princeps dans environ 50% des observations, en particulier l'association à certains médicaments (neuroleptiques, inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, dextropropoxyphène) et des pathologies intercurrentes (infections, fièvre).
- Aucun cas princeps n'est survenu dans le contexte d'une substitution, contre tous les cas sauf un pour les génériques.

- Des dosages ont été réalisés deux fois plus souvent dans les cas princeps. Environ 70% des concentrations plasmatiques sont abaissées pour le princeps comme pour les génériques (devant ces résultats, un problème d'observance peut être envisagé). Cependant, ces dosages sont difficilement interprétables car le moment de prélèvement par rapport à la prise du médicament n'est jamais précisé.
- L'évolution des cas est rapportée comme étant favorable pour les génériques, le plus souvent avec reprise du médicament princeps, sans augmentation des doses. Cependant, les évolutions à distance ne sont pas connues. Dans les observations princeps, les mesures prises sont plus variables.

Il a été souligné qu'il n'y avait que deux fabricants d'acide valproïque, le premier fournissant les laboratoires Sanofi et Winthrop et le deuxième fournissant les autres titulaires d'AMM.

b. Carbamazépine :

Laboratoire	Taux de notification dans l'indication retenue
Novartis (princeps : TEGRETOL)	35,3 pour 100 000 patient-années
Merck –Qualimed	32,1 pour 100 000 patient-années
Sandoz-G GAM	44,3 pour 100 000 patient-années
Teva	Aucune notification

Le taux de notification estimé pour Tégréto[®] dans l'indication épilepsie est identique à celui estimé pour les génériques Merck-Qualimed. Par contre, le taux de notification est légèrement plus élevé pour le générique Sandoz-G Gam.

Les caractéristiques de la population traitée par le princeps et les génériques sont assez comparables en terme d'âge, de traitement anti-épileptique et de stabilisation de la pathologie. On note une réintroduction positive mais aussi une réintroduction négative pour les génériques. Les observations sont plus souvent graves pour le princeps. Une interaction médicamenteuse est retrouvée dans 82,4% des cas pour Tégréto[®] et jamais pour les génériques où la substitution semble le seul facteur contemporain de l'effet indésirable. L'évolution est majoritairement favorable à la reprise du princeps alors que les mesures prises dans les cas concernant Tégréto[®] sont diverses.

c. Lamotrigine

Laboratoire	Taux de notification dans l'indication retenue
GSK (princeps : LAMICTAL)	entre 20 et 40 pour 100 000 patient-années sur la période
Merck –Qualimed	Aucune notification
Sandoz-G GAM	191,1 pour 100 000 patient-années
Biogaran	76,4 pour 100 000 patient-années
Arrow	Aucune notification

Les taux de notification sont très augmentés pour les génériques de la lamotrigine, par rapport au taux de notification estimé pour le princeps Lamictal[®]. Les données entre populations princeps et génériques sont assez comparables et la substitution apparaît ici également comme un facteur coïncidant dans les observations concernant des génériques.

d. Gabapentine

Devant le très faible nombre de notifications pour le princeps et pour les génériques concernant la gabapentine dans l'indication épilepsie, et du fait que les chiffres de vente fournis comprennent toutes les indications de la gabapentine, largement utilisée hors épilepsie, les taux de notification estimés ne sont pas interprétables.

e. Topiramate

Des cas ont été retrouvés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance et transmis par les laboratoires Janssen. Cependant aucun générique de l'Epitomax® n'étant actuellement commercialisé, une comparaison de taux de notification princeps versus génériques n'était pas possible.

4 – Littérature

Le médicament générique d'une spécialité de référence a la même composition qualitative et quantitative en principe actif que cette spécialité, la même forme pharmaceutique et une biodisponibilité équivalente. Un générique obtient son autorisation de mise sur le marché après des études de bioéquivalence, en cross-over sur un groupe de 12 à 36 volontaires sains, étudiant la biodisponibilité du principe actif après prise unique du princeps et du générique. Les paramètres comparés sont la C_{max} et l'aire sous la courbe (AUC). La bioéquivalence est montrée quand l'intervalle de confiance à 90 % (IC_{90%}) du ratio princeps/générique des valeurs moyennes de ces paramètres est compris dans un intervalle [80% - 125 %]. Ceci implique que les concentrations plasmatiques d'un générique bioéquivalent ne devront pas être différentes de plus de 5 à 7 % des concentrations obtenues avec le princeps. Il n'existe pas d'études montrant une bioéquivalence entre les génériques d'un même princeps.

L'épilepsie est une maladie chronique, touchant de 0,8 à 1 % de la population en France (prévalence de 500 000 patients). Environ 2/3 des patients sont équilibrés par un traitement suivi avec une bonne observance, alors que chez les autres persistent des crises en dépit du traitement. Une bonne hygiène de vie doit accompagner le traitement (sommeil, abstinence alcoolique,...). Une des particularités de cette pathologie est l'anxiété anticipatoire : la survenue d'une crise est aléatoire et présente une menace permanente. La survenue d'une seule crise d'épilepsie peut provoquer chez le patient de lourdes conséquences tant personnelles que professionnelles (hospitalisation, accident, retrait du permis de conduire, ...).

Les premiers cas d'effets indésirables liés à des différences de biodisponibilité entre différentes formulations d'un même principe actif ont été publiés dans les années 70 avec la phénytoïne.

Dans les années 80-90, des cas isolés de perte de contrôle des crises ou de surdosage avec une carbamazépine générique sont publiés ainsi que des essais randomisés en double aveugle sur de faibles effectifs montrant une efficacité identique à celle du princeps. Les données sur les génériques du valproate de sodium sont beaucoup moins nombreuses. Récemment des déséquilibres de la pathologie épileptique ont également été évoqués avec des antiépileptiques à marge thérapeutique plus large comme la lamotrigine et ne correspondant pas à des aggravations sous lamotrigine.

Depuis la fin des années 90 sont référencées de nombreuses études d'opinion sur la perception du générique par les patients et les prescripteurs.

Des sociétés savantes, comme l'American Academy of Neurology et la Ligue Française Contre l'Epilepsie, se sont positionnées contre la substitution générique des antiépileptiques sans accord préalable du prescripteur. Certaines agences européennes ont également pris des mesures vis-à-vis des génériques anti-épileptiques.

Les données de la littérature ne permettent pas actuellement ni d'affirmer que le générique est la cause de la perte de contrôle des crises, ni de définir un profil de patients à risque. Les auteurs concluent tous à la nécessité de mener des études permettant d'obtenir un niveau de preuve suffisant sur ce sujet.

5- Conclusions et propositions du CRPV

Au terme de cette enquête, il semble que la substitution princeps/générique soit un facteur associé à la survenue de recrudescence de crises chez les patients épileptiques, particulièrement pour l'acide valproïque et la lamotrigine. Pour l'acide valproïque, antiépileptique à marge thérapeutique étroite, l'influence de variations, mêmes minimales, des concentrations plasmatiques pourrait être envisagée. Cependant, l'absence de signal évident pour la carbamazépine ne va pas dans le sens de cette hypothèse. Le signal sur la lamotrigine, n'ayant pas ce problème de marge thérapeutique étroite, pourrait conforter l'hypothèse de la particularité de la substitution chez le patient épileptique.

Ces données sont cependant à interpréter avec prudence car les observations concernant les génériques sont en général peu documentées. Il semblerait important de confirmer ces données au travers d'études rigoureuses, permettant d'obtenir des observations plus fiables.

6 - La situation dans les autres pays européens

Les résultats de l'interrogation des agences européennes ont été présentés par l'Unité de pharmacovigilance. Parmi les 18 pays ayant répondu aux infofax adressés par l'Afssaps en avril et octobre 2007, 8 pays ont pris des mesures concernant les médicaments génériques antiépileptiques. La Belgique et le Danemark ont ainsi décidé de réduire les bornes de l'intervalle d'équivalence. Six pays ont interdit (Espagne, Finlande, Slovaquie, Suède) ou encadré (Norvège, Slovaquie) la substitution de médicaments antiépileptiques par des génériques. Malgré la demande de l'unité, les raisons ayant conduit à ces différentes prises de position n'ont pas pu être obtenues. Les impacts des différentes mesures prises ne sont pas connus non plus.

7 - Commission d'AMM du 22 novembre 2007

Ce dossier a été discuté lors de la commission d'AMM du 22 novembre 2007, après avis du groupe de travail de neurologie- psychiatrie-anesthésie-antalgie du 5 juillet 2007 et du groupe de travail sur les médicaments génériques d'octobre 2007

Les résultats du vote réalisé lors de la Commission d'AMM du 22 novembre 2007, en réponse aux 5 questions suivantes, ont été présentés aux membres de la Commission Nationale de pharmacovigilance. Les membres de la Commission d'AMM ont voté majoritairement :

- Oui à la question « Pensez vous qu'il existe un réel problème de santé publique lié aux génériques d'antiépileptiques ? »,
- Oui à la question : « Si un problème existe, pensez vous qu'il est dû à la nature de la maladie ? »
- Non à la question « Pensez-vous qu'il est dû à la substitution ? »,
- Non à la question « Etes vous pour la limitation de la substitution à tous les patients ? »,
- Oui à la question « Etes vous pour la limitation aux seuls patients difficiles ? »,

Compte tenu de ces éléments et dans l'attente des résultats de l'enquête officielle de Pharmacovigilance, la commission d'AMM a ainsi conclu qu'il devrait être conseillé de ne pas substituer le traitement antiépileptique chez les patients pour lesquels il a été difficile d'obtenir l'équilibre thérapeutique. La substitution devrait donc être anticipée par le médecin et n'être envisagée qu'en accord avec le patient.

8 - Comité Technique du 8 janvier 2008

Les résultats de l'enquête officielle de pharmacovigilance ont été présentés lors du Comité Technique de Pharmacovigilance du 8 janvier 2008. Lors de ce Comité Technique, différentes hypothèses ont été émises pour expliquer le signal issu des résultats de l'enquête de pharmacovigilance, notamment la spécificité de la maladie épileptique avec majoration éventuelle de l'anxiété anticipatoire lors de la substitution et la variabilité de la biodisponibilité des médicaments antiépileptiques (princeps et génériques). Les membres du Comité technique ont souligné que, à la lumière des résultats de l'enquête, il n'y avait pas d'argument permettant d'affirmer que les cas rapportés étaient liés à un problème de bioéquivalence.

En raison de ce signal le Comité Technique a recommandé, par mesure de précaution, l'application d'une restriction de la substitution sur le modèle de ce qui a été fait en Norvège, (à savoir, substitution de préférence à l'instauration du traitement avec information du prescripteur, et substitution au cours du traitement uniquement après accord du prescripteur).

B. DISCUSSION DE LA COMMISSION NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE

La méthodologie des études de bioéquivalence, pour les médicaments génériques à libération immédiate, et pour les médicaments génériques à libération prolongée, a été rappelée. Il a été souligné par l'Afssaps que dans tous les dossiers de demande d'AMM pour des médicaments génériques autorisés, les bornes de l'intervalle d'équivalence étaient parfaitement conformes et que dans la plupart des cas, les intervalles d'équivalence étaient resserrés et compris entre 90% et 110%.

Il a été souligné le fait que les dosages mentionnés dans certaines des observations de l'enquête de pharmacovigilance n'étaient pas interprétables car les moments de prélèvements par rapport à la prise de l'antiépileptique ne sont jamais documentés. L'absence de données concernant l'observance dans les cas rapportés lors de l'enquête a également été signalée.

Les spécificités de la pathologie épileptique ont été soulevées. L'expert neurologue présent a souligné l'importance de l'anxiété anticipatoire chez les patients épileptiques. Il a également signalé que les cas de recrudescence de crises survenant en l'absence de substitution n'étaient pas ou très peu notifiés.

L'intérêt potentiel d'une étude pharmaco-épidémiologique visant à étudier le signal d'une association entre les substitutions entre spécialités et le risque de déséquilibre de la pathologie épileptique, a été évoqué.

Il a été souligné que le signal ne provenait pas uniquement des données françaises de la pharmacovigilance mais également des données de la littérature, tant française qu'internationale, des prises de position de différentes agences européennes, et de différentes sociétés savantes.

C. CONCLUSION DE LA COMMISSION NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE

Des observations issues de la notification spontanée suggèrent que la substitution pourrait être à l'origine d'un déséquilibre de l'épilepsie chez des patients préalablement équilibrés. Néanmoins, les données ne sont pas suffisantes pour apporter la démonstration scientifique d'une relation entre la substitution et le déséquilibre de la pathologie épileptique.

Les membres de la Commission Nationale ont souligné que les données de l'enquête officielle de pharmacovigilance ne permettent pas d'affirmer que les cas rapportés sont liés à un défaut de bioéquivalence des génériques par rapport aux princeps.

La Commission Nationale de Pharmacovigilance propose, avec 18 voix pour, 4 abstentions et 2 voix contre, de ne pas restreindre la substitution pour cette classe de médicaments. En revanche, elle souhaite que soit rappelée aux prescripteurs la possibilité d'exercer leur droit d'exclusion de la substitution en apposant, sur leurs ordonnances, « non substituable » avant la dénomination de la spécialité antiépileptique prescrite (qu'il s'agisse d'un médicament princeps ou d'un médicament générique).

La Commission Nationale est consciente du fait que des mesures sont susceptibles d'être prises par les différents organismes de l'assurance maladie, tant vis à vis des professionnels de santé que vis à vis des patients en cas de refus de la substitution. Les membres de la Commission Nationale ont souhaité, en raison de la spécificité de la pathologie épileptique, que ni les patients ni les professionnels de santé ne soient pénalisés dans ce contexte.