

## Les médicaments génériques: panacée ou illusion?

Nul ne peut ignorer aujourd'hui la constante augmentation des dépenses de santé, dont une conséquence directe pour le citoyen est la progression soutenue des primes d'assurance maladie. De 1995 à 2000, ces dépenses ont augmenté d'environ 20 %, pour se situer à 43 milliards de francs en Suisse en 2000 (1). Le vieillissement de la population et le coût élevé des nouvelles technologies diagnostiques et thérapeutiques en sont les causes les plus fréquemment évoquées. Le constat est évident et nombreuses ont été les solutions émises, mais bien peu ont pour l'instant porté leur fruit.

Les médicaments représentent environ 11% des coûts de la santé, soit 4,5 milliards de francs en 2000. En 5 ans, ils ont progressé de 28% (1), soit plus que les dépenses globales, notamment en raison de la mise sur le marché de nouvelles molécules actives dont l'investissement en recherche a pu être valorisé par un prix de vente élevé. Le prix des nouveaux médicaments est en Suisse relativement proche de celui pratiqué dans les pays européens mais, malgré l'imposition d'un certain nombre de réductions de prix sur des produits inclus dans la liste des spécialités depuis plus de 15 ans, le coût des médicaments plus anciens reste assez élevé. S'il paraît aujourd'hui difficile de réduire significativement le prix des innovations thérapeutiques sans provoquer une érosion des efforts de recherche de la part de l'industrie pharmaceutique, les médicaments génériques devraient autoriser une baisse plus rapide du prix des substances plus anciennes, une fois celles-ci amorties par le fabricant du produit original, en introduisant un phénomène de concurrence dont on connaît les effets favorables sur les prix.

Très prisés sur le plan politique, parfois brandis comme une solution miracle, souvent grevés de fausses croyances, les médicaments génériques font l'objet d'une mise au point dans cet article.

### Brevet, copies et droit de substitution

En Suisse comme en Europe, toute nouvelle substance est protégée durant 20 ans à partir du dépôt de la demande de brevet, période susceptible de prolongation pour 5 ans au maximum en cas de développement de nouvelles indications, formes galéniques, dosages ou modes d'administration<sup>2</sup>. Compte tenu de la durée de la période de recherche clinique, la durée effective de protection est généralement de 10 à 15 ans à partir de la commercialisation. Une fois le brevet échu, il est possible de demander l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament générique (ou copie ou médicament essentiellement similaire) pour le même emploi, en se référant aux données pharmacologiques, toxicologiques et cliniques du premier requérant, pour autant que les données d'application ne soient plus protégées (3).

Un médicament générique doit être meilleur marché d'au moins 25% par rapport à l'original pour pouvoir être admis dans la liste des spécialités prises en charge par l'assurance de base. Dans la pratique, des prix inférieurs de 40 à 50% ne sont pas rares. Il convient toutefois de noter que la baisse de prix de l'original, imposée suite à la suppression de la protection du prix après 15 ans de commercialisation, peut faire que la différence n'atteigne pas les 25% exigés.

Le droit de substitution constitue le dernier élément légal qu'il faut mentionner dans le contexte des génériques, puisque son entrée en vigueur en 2001 a permis l'introduction de mécanismes incitatifs indispensables au développement du marché des copies. Avant 2002, le pharmacien n'avait en effet aucun intérêt à vendre un produit moins cher. Aujourd'hui, le nouveau mode de rétribution basé sur les prestations incluant une rémunération de l'acte de substitution permet d'envisager un développement de ce marché (4). Les revenus des pharmaciens dépendent moins clairement du prix de vente du médicament. Le pharmacien a donc désormais le droit de remplacer une préparation originale par un générique meilleur marché de la liste des spécialités, à moins que le médecin n'exige expressément la délivrance de la première (5). Le prescripteur doit être informé a posteriori de la préparation délivrée.

La prescription directe d'un générique favoriserait évidemment davantage l'utilisation des médicaments les plus économiques, quoique l'on puisse prévoir des problèmes d'ordre pratique, une pharmacie ne pouvant stocker l'ensemble des génériques disponibles sur le marché. Pour pallier à cette limitation, on peut envisager une concertation entre médecins et pharmaciens d'un même secteur géographique en vue de la sélection de produits prescrits et tenus en stock. Une alternative serait d'encourager la prescription en dénomination commune internationale (DCI), qui laisse le soin au pharmacien de choisir le générique le moins cher de son assortiment. Ces principes postulent évidemment l'équivalence de qualité entre les différents génériques, que nous allons aborder plus loin.

## La bioéquivalence

A strictement parler, il revient au fabricant de démontrer l'équivalence thérapeutique de sa copie et de la préparation originale, c'est à dire la similarité des profils d'efficacité et de sécurité. Cela nécessiterait des essais cliniques comparatifs coûteux impliquant de nombreux patients mais, partant du principe que des profils de concentrations plasmatiques identiques conduiront à l'équivalence thérapeutique, on accepte généralement une démonstration indirecte portant sur des études de bioéquivalence.

Deux médicaments sont réputés bioéquivalents si leur biodisponibilité, c'est-à-dire la quantité de principe actif qui atteint la circulation générale sous forme inchangée et la vitesse à laquelle il y parvient, est identique. Le paramètre pharmacocinétique qui mesure la quantité de principe actif ayant atteint la circulation est l'aire sous la courbe (area under the curve, AUC), tandis que la vitesse d'absorption est quantifiée par la concentration ( $C_{max}$ ) et le temps au pic ( $t_{max}$ ). La figure 1 illustre les profils plasmatiques de deux formes pharmaceutiques bioéquivalentes.

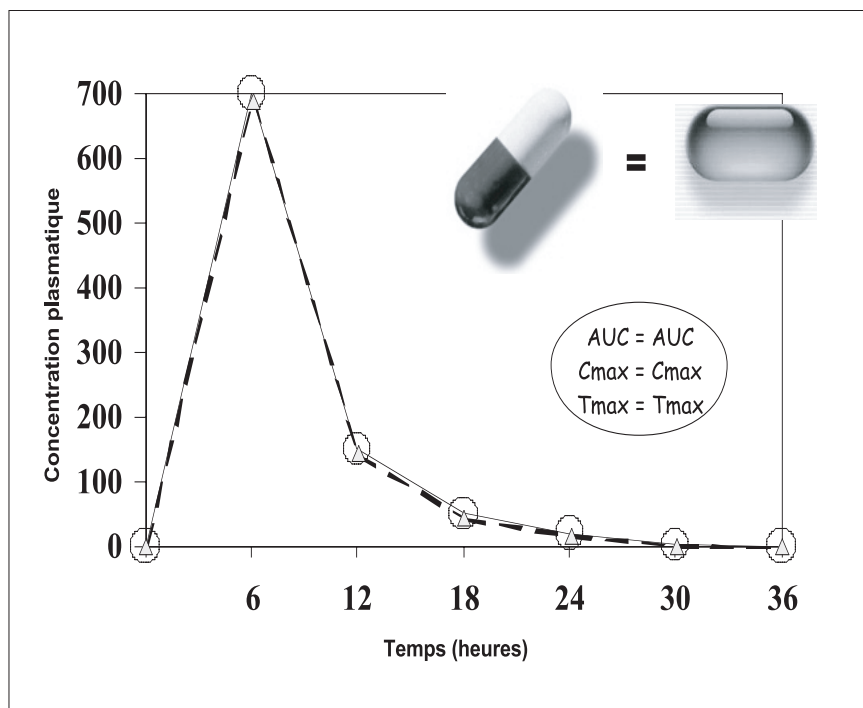


Figure 1: Profils plasmatiques de deux médicaments bioéquivalents (6)

Corollairement, la non-bioéquivalence peut être due à des différences de quantités absorbées ou de décours temporel de l'absorption, que cela soit souhaité (par ex. formes retard) ou non. Dans ces cas, on ne peut alléguer d'une équivalence thérapeutique.

Dans les années 70, la bioéquivalence s'évaluait chez 6 à 12 volontaires sains qui recevaient successivement les deux médicaments. L'analyse statistique se réduisait à une comparaison des moyennes des aires sous la courbe au moyen d'un test de t. Cette méthode, particulièrement critiquable pour bien des raisons, a très certainement permis à l'époque la commercialisation de produits de qualité discutable et participé à la réputation négative des médicaments génériques. Hormis le fait que seule la quantité absorbée était évaluée et qu'aucune mesure de la vitesse d'absorption n'était exigée, le test statistique recommandé avait d'autant plus de chance de conclure (parfois à tort !) à la bioéquivalence que le dessin de l'étude était mauvais, la variabilité importante et le nombre de sujets inclus faible. En effet, quoi de plus facile que de conclure à une absence de

différence entre deux petites populations de sujets ?

Une approche crédible des études de bioéquivalence passait donc par une profonde modification des modalités pratiques et statistiques. La méthode actuelle fait intervenir un nombre plus élevé de volontaires, entre 24 et 48, et compare la moyenne et les intervalles de confiance 90% de l'aire sous la courbe et de la concentration au pic. La bioéquivalence peut être déclarée si les intervalles de confiance de ces deux paramètres sont inclus dans la fourchette 80-125% de la valeur atteinte par le produit de comparaison (7), comme l'illustre la figure 2.

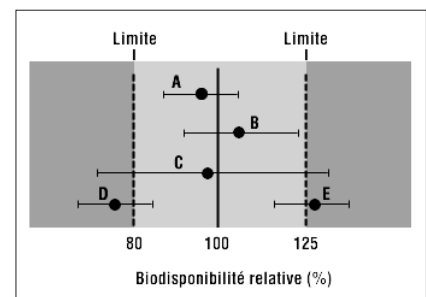


Figure 2: Test de bioéquivalence (6) (moyenne  $\pm$  intervalle de confiance 90% ; A, B : bioéquivalence ; C, D, E : non-bioéquivalence)

Cette approche est pertinente car toute valeur moyenne déviant de plus de quelques pourcents de celle du produit de référence, toute variabilité interindividuelle trop importante ou l'inclusion d'un nombre trop faible de volontaires conduisent à une non-bioéquivalence. Contrairement à certaines croyances, il convient davantage d'inclure la totalité de l'intervalle de confiance 90% que la valeur moyenne dans l'intervalle 80-125%. Un tel test permet désormais de garantir la bioéquivalence et un bon degré de sécurité, donc par conséquent l'équivalence thérapeutique des médicaments génériques.

## Formes pharmaceutiques

Il ne faut pas négliger l'influence de la conception pharmaceutique du médicament sur la sécurité et l'adhérence au traitement. Une forme galé-

nique difficile à déglutir, le mauvais goût d'un sirop, des excipients au fort pouvoir allergisant ou un médicament aisément confondu avec un autre (noms ou aspects trop ressemblants) sont autant de problèmes à considérer dans le choix d'une spécialité pharmaceutique. Aucune règle générale ne peut cependant être établie: dans ce domaine, un médicament générique peut être égal, moins bien ou meilleur que la spécialité originale. Il faut donc juger de cas en cas.

Bien que la forme pharmaceutique et les excipients puissent influencer sur le comportement pharmacocinétique, l'importance en est faible dans la réalité, pour autant que la bioéquivalence ait été démontrée. Une capsule peut ainsi parfaitement remplacer un comprimé, par exemple.

Le plus bas prix des médicaments génériques ne signifie bien évidemment pas l'utilisation de matériaux de moindre qualité. Sachant que les coûts de production ne représentent que le 10-20% du prix de vente, la réduction de prix est surtout à imputer au plus faible investissement en recherche clinique.

### La substitution générique pose-t-elle des problèmes?

Après ce rassurant exposé, il est utile d'aborder la question des limites éventuelles à l'utilisation des médicaments génériques. La marge thérapeutique étroite d'un principe actif (par ex. anticonvulsivants, digitaliques, antiarythmiques, anticoagulants oraux) est souvent considérée comme une difficulté majeure, ce qui est faux sur le plan théorique, puisque l'on postule la bioéquivalence entre préparation originale et générique. En pratique, la variabilité inter- et intra-individuelle peut expliquer des problèmes ponctuels lors de la substitution, ce qui demande une approche un peu plus nuancée de la question. Débuter un traitement avec un générique ne pose aucun problème, la titration étant identique à celle effectuée habituellement avec l'original; la substitution nécessite par contre un suivi plus rapproché durant la période

de transition, avec une éventuelle adaptation des doses jusqu'à l'établissement d'un nouvel état d'équilibre (7 demi-vies).

Un autre argument fréquent est le risque de pénaliser les efforts de recherche des entreprises commercialisant les originaux et à terme de tuer le développement de nouveaux médicaments. Nos autorités enregistrent actuellement les nouvelles spécialités à un prix tenant compte de l'investissement de recherche, qui permet un amortissement de celui-ci durant la durée de protection par le brevet, donc à la fois une rentabilité des nouveaux produits sur une assez courte période et leur substitution ultérieure sans préjudice pour la firme innovatrice. En outre, l'industrie pharmaceutique n'est pas séparée en deux camps, dont l'un fabriquerait des originaux et l'autre se limiterait aux copies. Le marché des génériques intéresse déjà de grands groupes pharmaceutiques, qui développent d'importantes filiales à cette fin.

Il n'existe qu'une seule vraie limite potentielle à la substitution générique: la capacité du patient à comprendre et accepter ce changement. Le convaincre que le traitement proposé est identique à celui dont il avait l'habitude nécessite un effort d'information non négligeable, tant de la part du médecin que du pharmacien. Selon une étude américaine, 97% des patients acceptent la substitution générique si le médecin l'approuve, d'où l'importance du dialogue sur ce thème (8). Une autre étude a montré une étroite corrélation entre l'insatisfaction face au changement, observée chez 20% des patients, et le mécontentement quant à l'information reçue (9). Dans les rares cas où le patient n'est visiblement pas apte à gérer le changement sans que l'objectif thérapeutique ne soit mis en péril, mieux vaut renoncer à l'économie potentielle.

### Quel est le marché du générique en Suisse ?

Contrairement à certains pays (Canada, Allemagne, Grande-Bre-

tagne, Australie, USA) où les médicaments génériques occupent 10-20% du marché, leur emprise en Suisse, avec environ 3%, est assez faible. La croissance de ce créneau est cependant supérieure à la progression globale (60% en 5 ans) et devrait être accentuée par l'instauration en 2001 du droit de substitution.

De même, plusieurs substances actives d'importance vont tomber ces prochaines années dans le domaine public. Ainsi, le brevet de l'oméprazole, du citalopram et de la simvastatine, trois substances en tête de liste des ventes, va arriver à échéance d'ici 2004. Les firmes produisant ces médicaments ne sont certainement pas insensibles à l'arrivée de copies, comme en témoigne la commercialisation récente d'isomères purifiés des deux premiers nommés (esoméprazole, escitalopram), accompagnée d'arguments tentant de démontrer la supériorité de ces «innovations».

Quelle que soit son évolution, le marché des génériques ne pourra jamais dépasser un certain plafond, puisque 60% des médicaments commercialisés sont protégés par un brevet.

### Que retenir?



Contrairement à certaines affirmations, la qualité des génériques disponibles sur le marché ne peut plus être mise en doute. Les exigences actuelles concernant les études de bioéquivalence, les normes de qualité auxquelles sont soumises les entreprises qui fabriquent des génériques, les autorisations de mises sur le marché délivrées par les autorités, sont autant de facteurs permettant de garantir une qualité identique aux spécialités originales.

La substitution générique peut engendrer des économies non négligeables mais ne constitue qu'une des actions en vue de la maîtrise de l'évolution des coûts de la santé. Elle ne lutte pas contre le vieillissement de la

population, ni contre la surconsommation de soins dans nos sociétés, ni contre les dépenses engendrées par les innovations thérapeutiques. Elle représente toutefois un moyen d'action facile à mettre en œuvre, qui contribue à alléger quelque peu la facture du contribuable.

Il existe peu de contre-indications à la substitution générique. Une attention particulière doit être portée à l'information du patient et, pour les médicaments à marge thérapeutique étroite, un suivi plus rapproché doit être instauré durant la période de transition.

Finalement, quand aucun médicament n'est nécessaire, un générique

reste toujours trop cher ! Afin de prescrire de façon utile et au meilleur coût, il est utile de se rappeler la place des approches non médicamenteuses et de recommander aux prescripteurs d'établir et tenir à jour une liste limitée de principes actifs dont ils connaissent bien les bénéfices et les risques (10).

#### Références :

1. La santé publique en Suisse, PharmaInformation, Bâle, 2002 ([www.interpharma.ch](http://www.interpharma.ch)).
2. Loi sur les brevets d'invention (LBI), art. 14 et 140, 1954.
3. Loi sur les produits thérapeutiques (LPTh), art. 12, 2000.

4. Ordonnance sur les Prestations de soins (OPAS), art 4a (nouveau), 2001.
5. Loi sur l'assurance-maladie (LAMal), art 52a (nouveau), 2001.
6. Balant L, Mayer J. Le cube pharmacocinétique, CD-ROM collection progress, éd. ASTRAL, Genève, 2001.
7. Instructions pour la présentation des demandes d'autorisation de médicaments à usage humain contenant des principes actifs connus (Instructions sur les génériques), Swissmedic, 2002.
8. Suh DC, Pharm World Sci 1999;21:260.
9. Dowell J, Snadden D, Dunbar J, BMJ 1995;310:505.
10. La revue Prescrire 1996 ;16 :422.

La rédaction de Pharma-Flash remercie le Dr Pascal Bonnabry, pharmacien-chef, Pharmacie des HUG, Genève

Toute correspondance éditoriale doit être adressée au Dr J. Desmeules.

**Rédacteur responsable:** Dr. J. DESMEULES – E-mail: [jules.desmeules@hcuge.ch](mailto:jules.desmeules@hcuge.ch)

**Comité de rédaction:** Prof. J. BIOLLAZ, Division de Pharmacologie clinique, CHUV, Lausanne. Dr. P. BONNABRY, Pharmacie des HUG, Genève. Dr. T. BUCLIN, Division de Pharmacologie clinique, CHUV, Lausanne. Dr. J. CORNUZ, Division d'Evaluation et de Coordination des Soins, CHUV, Lausanne. Prof. P. DAYER, Division de Pharmacologie et Toxicologie cliniques, HUG, Genève. Dr. J. DESMEULES, Division de Pharmacologie et Toxicologie cliniques, HUG, Genève. Prof. J. DIEZI, Institut de Pharmacologie et Toxicologie, Lausanne. Prof. J.P. GUIGNARD, Service de Pédiatrie, CHUV, Lausanne. Dr. C. LUTHY, Clinique de Médecine interne de Réhabilitation, Genève. Dr. M. NENDAZ, Clinique de Médecine I, HUG, Genève. Dr. P. SCHULZ, Unité de Psychopharmacologie clinique, Division de Pharmacologie et Toxicologie cliniques, HUG, Genève. Dr. N. VOGT, Unité de Gériatopharmacologie clinique, Division de Pharmacologie et Toxicologie cliniques, HUG, Genève.

**Secrétariat de rédaction:** Mme F. Morel, Division de Pharmacologie et Toxicologie cliniques, Hôpital Cantonal, CH-1211 Genève 14. Tél. (022) 382 99 32 – Fax (022) 382 99 40 – Email: [florence.morel@hcuge.ch](mailto:florence.morel@hcuge.ch).

**Administration et abonnements:** Editions Médecine et Hygiène, Case postale 456, CH-1211 Genève 4.– Tél. (022) 702 93 22 – Fax (022) 702 93 55 – Email: [abonnements@medhyg.ch](mailto:abonnements@medhyg.ch)

CCP 12-8677-8. Tarif d'abonnement annuel: Suisse FS 35.-, étranger FS 70.- (étudiants et assistants: FS 25.-).

Paraît six fois par an.

Copyright, Fondation Pharma-Flash 2002 - Genève