

COMED – INFO

Bulletin d'information sur les médicaments

Editorial

Ce deuxième numéro de COMED-INFO aborde le thème des **médicaments génériques**. Auparavant surtout cantonnée au domaine ambulatoire, la question des génériques concerne également largement, et de plus en plus, l'hôpital. En effet, l'extension des gammes de produits génériques vers des formes galéniques (ex. injectables) ou des classes thérapeutiques (ex. cytostatiques, produits de contraste) hospitalières, ainsi que la fin de la durée de protection de plusieurs molécules d'importance, nous confrontent de plus en plus à cette question. La pression sur les coûts est forte et d'importantes économies peuvent être réalisées avec certains de ces produits. Il semblait donc opportun de faire le point sur ces produits souvent décriés dans le passé.

Comme ce sera le cas pour chaque numéro de COMED-INFO, l'article principal est précédé de quelques nouvelles brèves. La rédaction souhaitant que COMED-INFO soit aussi un moyen d'échange d'opinions, **n'hésitez pas à réagir à nos articles**, par e-mail, auprès du secrétariat de la rédaction (florence.morel@hcuge.ch). Bonne lecture !

Inhibiteurs de la pompe à proton: aspects économiques

Le Bureau Vaud-Genève des commissions des médicaments a renouvelé en juin 2007 le contrat faisant de l'esoméprazole (Nexium®) l'inhibiteur de la pompe à protons (IPP) de référence au sein des HUG et du CHUV. **Ce choix n'a pas été dicté par des considérations thérapeutiques**, l'efficacité et la sécurité de cet isomère actif de l'oméprazole étant équivalente aux autres IPP, **mais uniquement par des aspects économiques**. En effet, ce produit a présenté, dans les appels d'offre, le prix d'achat le plus bas pour les HUG, même si son prix public ambulatoire est plus élevé que d'autres produits, notamment les génériques d'oméprazole. Conformément à la mission qui a été confiée à la Commission des médicaments, à efficacité, sécurité et commodité d'emploi égales entre deux préparations, le prix d'achat hospitalier est considéré en priorité dans le choix.

Ainsi, l'attitude suivante est préconisée :

- **Durant l'hospitalisation**, seul l'**esoméprazole** doit être prescrit, même si un autre IPP est habituellement pris par le patient. Les différences entre les molécules sont si faibles que le passage de l'une à l'autre ne pose aucun problème. La pharmacie ne distribue pas d'autres IPP, ce qui garantit un approvisionnement le plus économique possible et réduit le nombre de produits potentiellement présents dans les pharmacies d'étage ;
- **A la sortie des patients**, il est souhaitable d'émettre une prescription pour de l'**oméprazole**, qui pourra être délivré sous forme de générique par le pharmacien d'officine. Cela assurera également une prise en charge la plus économique possible après l'hospitalisation.

Ces changements doivent bien évidemment être accompagnés d'une information exhaustive aux patients, à leur arrivée et à leur sortie de l'hôpital.

Actualités de pharmacovigilance: mycophénolate mofétil

Des données post-marketing provenant du National Transplantation Pregnancy Registry américain et de la firme Roche ont montré que l'utilisation de mycophénolate mofétil (CellCept®) est associée à une augmentation de fausses-couches au premier trimestre et à une augmentation du risque de malformations congénitales. Celles-ci touchent en particulier l'oreille externe et le visage, dont des fentes labiales et palatines. Des anomalies des membres, du cœur, de l'œsophage et des reins ont été également décrites.

Les études précliniques de toxicologie chez l'animal ont montré une augmentation des taux de résorption fœtale et de malformations à des doses non toxiques pour la mère. Le type de malformations était semblable à celles rapportées chez l'homme.

En conséquence le mycophénolate mofétil n'est plus classé par la FDA en catégorie de risque C (un risque pour le fœtus ne peut pas être exclu) pendant la grossesse mais en catégorie de risque D (il existe des évidences de risque pour le fœtus).

Liste des médicaments de premier recours

L'expérience du Service de Médecine de Premier Recours (SMPR) aux HUG montre que la prescription médicale est un acte très répandu en médecine ambulatoire (approximativement 2 nouveaux médicaments/patient) et que malgré l'utilisation d'un nombre restreint de classes thérapeutiques, il existe une importante hétérogénéité dans le choix des molécules par les prescripteurs avec l'utilisation de plus de 180 spécialités (1-4).

La sécurité de la prescription pose également problème, et une revue rétrospective des prescriptions faites à la voie orale met en évidence une prévalence de 23% d'interactions médicamenteuses potentiellement indésirables (4).

Dans le souci d'amélioration du rationnel et d'une meilleure sécurité de la prescription, un groupe de travail constitué par des médecins du SMPR et un pharmacologue clinique ont élaboré une liste des médicaments qui pouvait couvrir 90% des besoins de prescription dans la pratique de suivi ambulatoire (« quartier ») ou lors des consultations en urgences (« VO »).

Selon les critères reconnus par l'OMS (5), un premier choix de traitement et une alternative en cas de contre-indication ont été désignés : l'efficacité thérapeutique, la sécurité d'emploi et l'économicité ont principalement guidé le choix des médicaments considérés. Pour chacune des substances, les effets indésirables, les contre-indications, le risque d'interaction, la posologie spécifique à l'indication et la classe de risque en cas de grossesse et d'allaitement ont été revus et analysés.

Près de 70 substances ont été ainsi sélectionnées et réparties en plus de 100 indications différentes. La liste est disponible sous forme d'un livret de poche (2^{ème} version janvier 2007) et sur Internet (1^{ère} version sept 2006) à l'adresse suivante:

http://premier-recours.hug-ge.ch/library/brochure_medicaments.pdf

Notons que 75% des substances choisies dans la liste de médicaments SMPR font partie de la liste des médicaments des HUG. Dans certaines situations, les divergences sont dues à des prix négociés HUG (par exemple utilisation de l'esomoprazole en intra-hospitalier).

Un nouveau groupe de travail a été constitué afin de maintenir cette liste actualisée.

1) Tigretti T, Schweiz Med Wochenschr 1982

2) Jeanmonod, N, Thèse présentée à la Faculté de Médecine 2001, Université de Genève

3) Antonini-Revaz S, Thèse présentée à la Faculté de Médecine 1999, Université de Genève

4) Francis Dallenbach, M QJMed 2007

5) WHO Model List of Essential Medicines

Décisions récentes des Commissions des médicaments

Changements entrés en vigueur de mai à septembre 2007

DCI	ANCIEN	NOUVEAU
acyclovir	ZOVIRAX cpr et fiol sec	ACYCLOVIR cpr et fiol sec
ceftriaxone	ROCEPHINE fiol sec	CEFTRIAZONE fiol sec
fluconazole	FLUNIZOL caps	FLUCONAZOL caps
lipides	LIPOVENOS fiol 20%	LIPOFUNDIN MCT/LCT fiol 20%
nutrition parentérale périphérique	NUTRIFLEX Lipid PERI flex	OLICLINOMEL PERI flex 2.2%
pamidronate	AREDIA fiol sec	PAMIDRONATE fiol
pravastatine	PRAVALOTIN cpr	PRAVASTATIN cpr
torasémide	TORASIS cpr	TORASEMID cpr

WANTED : articles !

COMED-INFO a pour vocation de favoriser un large partage d'informations sur le médicament au sein des HUG. Vous avez rédigé un document d'intérêt général au sein de votre service ou de votre cellule du médicament ? COMED-INFO est le moyen de faire profiter d'autres services et départements de votre expérience et de vos réflexions. Les documents feront l'objet d'une procédure d'approbation par le comité de rédaction, puis seront publiés avec mention de leur source. Merci d'avance de votre contribution active !

Médicaments génériques : mythes et réalités

La santé coûte de plus en plus cher. En 2005, la totalité des dépenses atteignait Frs 53 milliards, alors qu'elles n'étaient que de Frs 40 milliards en 1998. Ces 10 dernières années, une augmentation moyenne de 4% par an a été observée, tandis que le PIB n'a pour sa part progressé que de 2% par an en moyenne et les primes d'assurance-maladie de 8% par an... Parmi les causes expliquant cette évolution, le vieillissement de la population et le coût élevé des nouvelles technologies diagnostiques et thérapeutiques sont le plus souvent évoqués.

Dans le milieu ambulatoire, les dépenses en médicaments s'élèvent à environ Frs 5 milliards, soit 20% des prestations à charge de l'assurance obligatoire des soins. Aux HUG, le montant annuel des achats s'élève actuellement à Frs 55 millions (env. 4% des charges totales), alors qu'il n'était que de Frs 36 millions en 2000, soit une augmentation moyenne de 8% par an.

Le prix des nouveaux médicaments est relativement proche en Suisse de celui pratiqué dans les pays européens mais, malgré l'imposition d'un certain nombre de réductions, le coût des médicaments plus anciens demeure assez élevé. Les médicaments génériques offrent l'opportunité d'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 bien les effets positifs sur les prix.

A l'hôpital, où le prix d'achat des médicaments est négocié avec les firmes pharmaceutiques, ce phénomène de concurrence est également très profitable sur le plan économique, des rabais significatifs étant difficiles à obtenir face à une situation de monopole. Les substitutions par des génériques mises en application au sein des HUG entre octobre 2006 et septembre 2007 constituent une économie importante de plus d'un million de francs !.

Très prisés sur le plan politique, parfois brandis comme une solution miracle, souvent grevés de fausses croyances, il paraît utile de faire le point sur les médicaments génériques, groupe de produits aujourd'hui incontournable en ville comme à l'hôpital.

Brevet, copies, droit de substitution et devoir d'information¹

En Suisse comme en Europe, toute nouvelle substance est protégée, dès le dépôt de la demande, pour 20 ans². Compte tenu de la durée de la période de recherche clinique, la durée effective de protection est généralement de 10 à 15 ans dès la commercialisation. Une fois le brevet échu, une firme peut demander l'autorisation de mettre sur le marché un médicament générique pour le même emploi en se référant aux études cliniques du premier requérant, pour autant que ces données d'application ne soient plus protégées³. Ces études bénéficient de 10 ans de protection, période durant laquelle un autre fabricant ne peut s'y référer.

Pour être admis au remboursement, le prix d'un générique doit être 30% inférieur au moins à celui de la préparation originale. Ce prix est souvent encore plus bas, d'autant plus que la concurrence entre fabricants de génériques est forte. L'évolution des prix est constante et rapide, tant pour les génériques que pour les préparations originales, qui abaissent leur prix de manière volontaire ou imposée.

L'entrée en vigueur (2001) du droit de substitution a permis l'introduction de mécanismes incitatifs indispensables au développement du marché des copies. Le pharmacien peut désormais remplacer des préparations originales de la liste des spécialités par des génériques meilleurs marché de cette liste⁴, à moins que le médecin n'exige expressément la délivrance d'une préparation originale, en mentionnant «pour des raisons médicales, la préparation originale ne peut pas être remplacée par un générique» (la mention «sic» n'est plus suffisante !)⁵. Le prescripteur est informé a posteriori de la préparation délivrée, en général par l'office de facturation.

Le médecin doit pour sa part informer le patient lorsqu'au moins un générique interchangeable avec la préparation originale figure dans la liste des spécialités⁵. Cette obligation a pour objec-

tif de préparer le patient à une possible substitution par le pharmacien et de lui donner l'opportunité de questionner son médecin à ce sujet.

La bioéquivalence

A strictement parler, le fabricant d'une copie doit pouvoir démontrer son équivalence thérapeutique par rapport à la préparation originale, donc des profils d'efficacité et de sécurité similaires, pour justifier un remplacement mutuel. Cela nécessite en théorie la conduite d'essais cliniques comparatifs mais, sur la base du principe que des profils de concentrations plasmatiques identiques conduiront à l'équivalence thérapeutique, on accepte une démonstration indirecte portant sur des études de bioéquivalence.

Deux médicaments sont dits bioéquivalents si leur biodisponibilité, c'est à dire **la quantité** de principe actif qui atteint la circulation générale et **la vitesse** à laquelle il y parvient, est identique. Le paramètre pharmacocinétique qui mesure la quantité ayant atteint la circulation est l'aire sous la courbe (AUC), tandis que la vitesse d'absorption est quantifiée par la concentration (C_{max}) et le temps (t_{max}) au pic. Corollairement, la non-bioéquivalence peut être due à des différences de quantités absorbées ou de décours temporel de l'absorption, que cela soit souhaité (p.ex. formes retard) ou non.

Dans les années 70, la bioéquivalence était évaluée chez un petit nombre de 6 à 12 volontaires sains, qui recevaient successivement les deux médicaments. L'analyse statistique comprenait une simple comparaison des moyennes des AUC à l'aide d'un test de t. Cette méthode était particulièrement critiquable et a très certainement conduit à la commercialisation de produits de qualité discutable. En effet, 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 grande et que nombre de sujet inclus faible. Quoi de plus facile pour un investigateur que de montrer une absence de différence statistiquement significative en étudiant deux petites populations de sujets ?

Une approche crédible des études de bioéquivalence passait par une modification profonde des modalités pratiques et statistiques, ce qui a été réalisé. La méthode actuelle fait intervenir un nombre plus élevé de volontaires, entre 24 et 48, et compare la moyenne et les intervalles de confiance à 90% de l'AUC et du C_{max} . 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 comparaison⁶, comme illustré dans la Fig. 1.

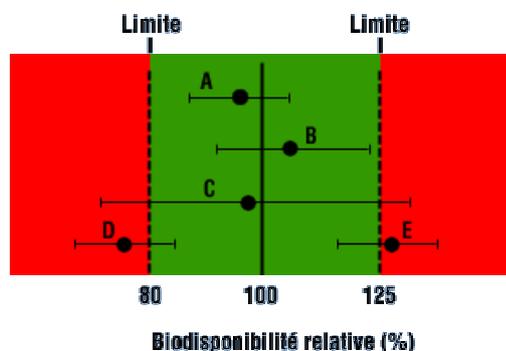


Fig. 1 – Test de bioéquivalence⁶
(moyenne \pm intervalle de confiance 90% ; A, B : bioéquivalence ; C, D, E : non-bioéquivalence)

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 est important de souligner que ce n'est pas la valeur moyenne qui doit être incluse dans l'intervalle 80-125% mais bien la totalité de l'intervalle de confiance à 90%. Un tel test permet désormais de garantir avec un bon degré de sécurité la bioéquivalence, et par conséquent l'équivalence thérapeutique, des médicaments génériques.

Formes pharmaceutiques

La conception pharmaceutique du médicament a une importance non négligeable sur la sécurité et l'adhérence au traitement. Une forme difficile à déglutir, un sirop au mauvais goût, des excipients mal tolérés ou un risque de confusion avec d'autres médicaments sont autant de problèmes potentiels, qui doivent être pris en compte dans le choix d'une spécialité pharmaceutique, quoiqu'aucune règle générale ne puisse être établie: un médicament générique peut être aussi bien, moins bien ou meilleur que la spécialité originale.

Bien que la forme pharmaceutique et les excipients puissent influencer le comportement pharmacocinétique, ils n'ont en réalité aucune importance si la bioéquivalence a été démontrée.

Le prix plus bas des médicaments génériques ne signifie bien évidemment pas une moindre qualité des matériaux ou des procédés utilisés. Sachant que les coûts de production ne représentent que 10 à 20% du prix de vente, c'est surtout l'investissement plus faible en recherche clinique qui permet de réduire les coûts.

La substitution générique a-t-elle des limites ?

La marge thérapeutique étroite (p.ex. anticonvulsivants, immunosuppresseurs, antiarythmiques, anticoagulants oraux) d'un principe actif est souvent évoquée comme une difficulté majeure pour la substitution. Cela est faux sur le plan théorique puisque l'on postule une bioéquivalence de la préparation originale et du générique. Sur le plan pratique, la variabilité inter- et intra-individuelle peut expliquer des problèmes ponctuels, ce qui demande une approche plus nuancée de la question. Un début de traitement avec un générique ne pose aucun problème, la titration étant identique à celle réalisée habituellement avec l'original. La substitution en cours de traitement est possible mais peut nécessiter un suivi plus rapproché durant la période de transition (min. 4 demi-vies), sur le plan clinique, biologique, ou par monitoring thérapeutique. La substitution perd alors de son intérêt si le coût d'un supplément de suivi surpasse les économies qu'elle permet.

Un autre argument fréquent est le risque de pénaliser les efforts de recherche des entreprises commercialisant les originaux et, à terme, de mettre en péril le développement de nouveaux médicaments. L'attitude de nos autorités consiste actuellement à enregistrer les nouvelles spécialités à un prix qui tienne compte de l'investissement de recherche et permet son amortissement durant la durée de protection par le brevet, afin de permettre à la fois la rentabilité des nouveaux produits sur une assez courte période et leur substitution ultérieure, sans préjudice pour la firme innovatrice. D'autre part, une séparation de l'industrie en deux camps, ceux fabriquant des originaux et ceux qui se contentent de mettre sur le marché des copies, est une pure illusion (par exemple, Novartis est n°2 mondial du générique).

La seule vraie limite potentielle de la substitution générique réside en fait dans la capacité du patient à comprendre et à accepter ce changement de traitement. Le convaincre que le traitement proposé est identique à celui dont il avait l'habitude n'est pas acquis d'avance mais nécessite un effort d'information, 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 ⁷, d'où l'importance d'instaurer un dialogue sur ce thème. Dans une autre étude ⁸, une étroite corrélation a été démontrée entre l'insatisfaction envers le changement, observée chez 20% des patients, et un mécontentement par rapport à l'information reçue. 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.

QUE FAUT-IL RETENIR ?

- La qualité des génériques 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, le contrôle par les autorités sont autant de facteurs permettant de garantir une qualité identique aux spécialités originales.
- La substitution générique peut permettre de réaliser des économies non négligeables, mais elle ne constitue tout au plus qu'une des actions pouvant viser à une maîtrise des coûts de la santé. Elle est facile à mettre en œuvre et contribue à alléger la facture du contribuable de plusieurs centaines de millions de francs par année.
- Il existe peu de contre-indications à la substitution générique. Une attention particulière doit être portée dans l'information du patient et, pour les médicaments à marge thérapeutique étroite, un suivi plus rapproché doit être instauré durant la période de transition.
- Ce domaine est en perpétuel mouvement et des informations actualisées peuvent être trouvées sur le site internet www.okgeneriques.ch
- L'hôpital est de plus en plus concerné par l'usage des médicaments génériques. L'attitude des HUG à cet égard est résumée dans l'encart qui suit cet article.

Attitude concernant les génériques aux HUG

Afin d'offrir aux patients des HUG une thérapeutique rationnelle, dans un souci d'efficacité, de sécurité et d'économie, la Commission des médicaments sélectionne un nombre restreint de molécules par classes thérapeutiques. Pour chaque substance, seul le produit le plus économique, en terme de prix d'achat pour les HUG, est mis à disposition des prescripteurs hospitaliers. Tous les médicaments génériques sont considérés comme étant équivalents sur le plan thérapeutique.

Afin de réduire les risques de confusion au sein de l'hôpital et à la sortie, la Commission des médicaments privilégie dans ses choix les médicaments génériques qui comportent le nom DCI comme nom de marque (ex. Fluconazole Teva). Des critères additionnels comme la qualité de l'identification sur l'emballage et les blisters et la fiabilité du fournisseur sont également pris en considération. Les marchés sont renouvelés tous les 1 à 2 ans et, en fonction des offres des fabricants, des changements réguliers de produits peuvent intervenir.

Lors de l'hospitalisation, une substitution générique systématique est réalisée au profit du produit de référence des HUG, pour des raisons économiques et logistiques. Compte tenu de la prise en charge de la dispensation et de l'administration des médicaments par le personnel infirmier, cela ne pose pas de problèmes particuliers pour les patients, qui peuvent en tout temps obtenir les informations nécessaires à la compréhension de leur traitement.

A la sortie de l'hôpital, le médecin en charge du patient rédige une ordonnance, qui comprend le plus souvent les noms de marque utilisés aux HUG. Hormis les cas où, pour une juste raison, le médecin mentionne explicitement son souhait de ne pas modifier le traitement prescrit, ceux-ci peuvent sans aucun problème être substitués par un autre médicament générique en stock dans l'officine où le patient se rend. Il est cependant important que le pharmacien informe exhaustivement le patient des changements qui sont intervenus, en reprenant son historique depuis la phase qui précède son hospitalisation. Comme lors de toute substitution, il est également important que le médecin traitant soit informé des médicaments qui ont été dispensés.

Rédacteur responsable : Prof. Pierre DAYER, président de la Commission des médicaments HUG (COMED-HUG).

Comité de rédaction (membres de la COMED-HUG) : M. R. Avvenenti (Centrale d'achat et d'ingénierie biomédicale des Hôpitaux universitaires Vaud-Genève); Prof. P. Bonnabry (Pharmacie); Dr. P. Burkhard (Neurosciences cliniques); Prof. P. Dayer, Président (Pharmacologie et toxicologie cliniques); Dr. P. Petignat (Gynécologie-obstétrique); Dr. J. Desmeules (Pharmacologie et toxicologie cliniques); Dr. D. Didier (Imagerie et sciences de l'info. médicale); Prof C. Gabay (Médecine interne); Dr. Z. Gamulin (Anesthésie, pharmacologie et soins intensifs); Dr. Ph. Eigenmann (Pédiatrie); Mme H. Guisado (Direction des soins); Dr. O. Huber (Chirurgie); Mme M.-F. Métivier (Direction des soins); Dr. A. Pechère-Bertschi (Médecine communautaire et premier recours); Mme E. Pessati (Centrale d'achat et d'ingénierie biomédicale des Hôpitaux universitaires Vaud-Genève); Dr. P. Schulz (Psychiatrie); Mme N. Vernaz (Pharmacie); Dr. N. Vogt (Réhabilitation et gériatrie)

Secrétariat de rédaction : Mme Florence Morel, Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, . Tél. (38) 29 932 – Fax (38) 29 940 – E-mail : florence.morel@hcuge.ch

Références

¹ Boillat S, Rev Med Suisse 28 mars 2007 ;828

² Loi sur les brevets d'invention (LBI), art. 14 et 140, 1954

³ Loi sur les produits thérapeutiques (LPTh), art. 12, 2000

⁴ Loi sur l'assurance-maladie (LAMal), art 52a (nouveau), 2001

⁵ Ordonnance sur les prestations de l'assurance des soins (OPAS), art 38a (nouveau), 2006

⁶ Instructions pour la présentation des demandes d'autorisation de médicaments à usage humain contenant des principes actifs connus (Instructions sur les génériques), Swissmedic, 2002

⁷ Suh DC, Pharm World Sci 1999;21:260.

⁸ Dowell J, Snadden D, Dunbar J, BMJ 1995;310:505-8