



# Médicaments génériques et biosimilaires: une panacée ?

Rev Med Suisse 2015; 11: 1909-14

M.-J. Daly  
B. Guignard  
M. Nendaz

Drs Marie-Josée Daly,<sup>1</sup>  
Bertrand Guignard<sup>2</sup>  
et Pr Mathieu Nendaz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Service de médecine interne générale

<sup>2</sup>Service de pharmacologie  
et toxicologie cliniques

HUG, 1211 Genève 14

mariejosee.daly@hcuge.ch

bertrand.guignard@hcuge.ch

mathieu.nendaz@hcuge.ch

## Generic and biosimilar drug substitution: a panacea?

Drugs are the third largest source of expenditure under Switzerland's compulsory basic health insurance. Generics, the price of which should be at least 30 per cent less than the cost of the original drugs, can potentially allow substantial savings. Their approval requires bioequivalence studies and their use is safe, although some factors may influence patients' and physicians' acceptance. The increased substitution of biosimilar drugs for more expensive biotech drugs should allow further cost savings. In an attempt to extend the monopoly granted by the original drug patent, some pharmaceutical companies implement «evergreening» strategies including small modifications of the original substance for which the clinical benefit is not always demonstrated.

Les médicaments sont la troisième source de dépenses de l'assurance-maladie obligatoire en Suisse. Les génériques, dont le prix doit être au minimum inférieur de 30% à l'original, permettent des économies substantielles. Leur enregistrement passe par la réalisation d'études de bioéquivalence et leur utilisation est sûre, même si plusieurs facteurs peuvent en influencer l'acceptation par les patients et les médecins. En ce qui concerne les médicaments issus des biotechnologies (ARN recombinant) dont le prix est souvent onéreux, leur substitution accrue par des biosimilaires devrait permettre des économies supplémentaires. En réponse au développement des génériques, certaines compagnies pharmaceutiques adoptent des stratégies dites d'*evergreening*, qui consiste à apporter des innovations mêmes minimales à la molécule originale dans la perspective de prolonger leur monopole, mais dont les bénéfices cliniques ne sont pas toujours démontrés.

## INTRODUCTION

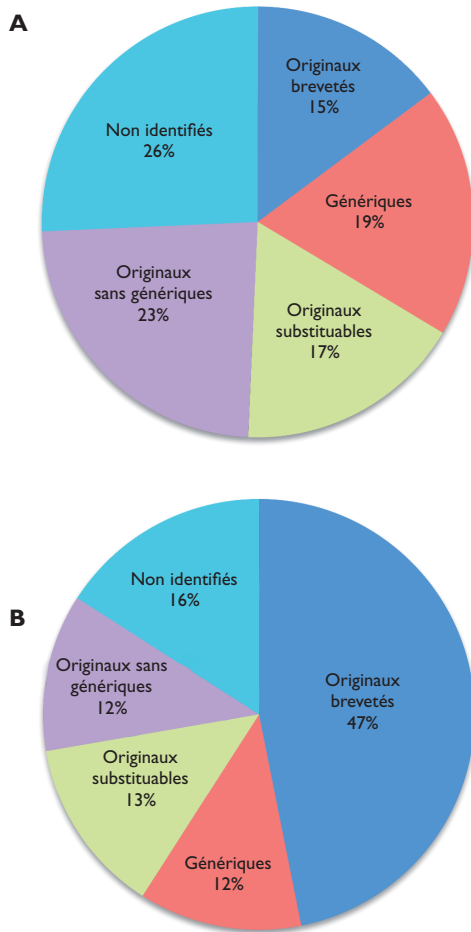
Les coûts du système de santé sont un enjeu économique et sociétal majeur à relever à l'échelle mondiale dans les prochaines années. En Suisse, 11,5% du produit intérieur brut (PIB) a été consacré à la santé en 2012 (Office fédéral de la statistique 2014). Elle est la quatrième nation après les Etats-Unis (16,9%), les Pays-Bas (11,8%) et la France (11,6%) (l'Organisation

de coopération et de développement économiques 2014). Les médicaments qui figurent dans la liste des spécialités (AOS) représentent 22,6% des coûts nets de l'assurance obligatoire, soit la troisième composante après les soins ambulatoires (35,7%) et les soins hospitaliers (33,5%) (Obsan Rapport 53, 2012).

Selon l'Ordonnance sur l'assurance-maladie, pour être admis dans la liste des spécialités, le prix d'un générique doit être au moins 30% inférieur à celui du médicament original, en tenant compte de la baisse du prix de ce dernier à l'expiration du brevet. On estime que si le remboursement se faisait sur la base du générique le meilleur marché, l'économie annuelle escomptée serait de 250 millions de francs (Obsan Rapport 58, 2013). La promotion des génériques auprès des professionnels de la santé et des patients demeure donc essentielle.

Les originaux brevetés, c'est-à-dire encore protégés par le brevet, pèsent pour près de la moitié (46,8%) du coût des médicaments AOS alors qu'ils représentent moins d'un quart du marché (14,8%) (figures 1A et 1B). Il s'agit essentiellement de médicaments immunomodulateurs ou antinéoplasiques qui ont connu des innovations majeures ces dernières années. Nombre de ces originaux brevetés sont des médicaments issus des biotechnologies qui nécessitent des méthodes de développement et de production complexes, expliquant leur coût élevé. Si la remise en question de la durée des brevets est improbable, un espoir d'économie supplémentaire existe avec la mise sur le marché depuis quelques années de médicaments dits «biosimilaires».

L'objectif de cet article est de détailler comment un générique est comparé à l'original, de développer le concept de médicament «biosimilaire» et d'aborder



**Figure 1.** Répartition en quantité et en coûts des médicaments AOS en Suisse en 2011

**A.** Répartition en quantité (Obsan rapport 53, 2012). **B.** Répartition en coûts (Obsan rapport 53, 2012).

quelques stratégies de perpétuation du monopole de la molécule originale par les compagnies pharmaceutiques.

## GÉNÉRIQUES

### Législation

Lors de l'obtention d'un brevet pour une molécule pharmacologique innovante ou originale, celle-ci est protégée contre la reproduction pour une durée maximale de vingt ans (législation internationale de l'Organisation mondiale du commerce (OMC)). Etant donné que la durée de développement d'un médicament avant sa commercialisation est comprise entre huit et douze ans, la protection effective par le brevet est seulement d'environ dix ans.

Au niveau suisse, l'Ordonnance sur l'assurance-maladie (art. 64a, al. 2, OAMa) définit comme générique «tout médicament autorisé par l'Institut (Swissmedic), qui pour l'essentiel est semblable à une préparation originale et qui est interchangeable avec celle-ci». Afin de juguler les dépenses en matière de médicaments, le Conseil Fédéral a été amené à légiférer à plusieurs reprises ces dernières années

### Tableau 1. Résumé des articles de l'Ordonnance sur les prestations de l'assurance de soins (OPAS) concernant la quote-part différenciée

#### Art. 38a OPAS, 2006

Participation de l'assuré à hauteur de 20% à l'achat d'une préparation originale, si celle-ci est interchangeable avec un générique

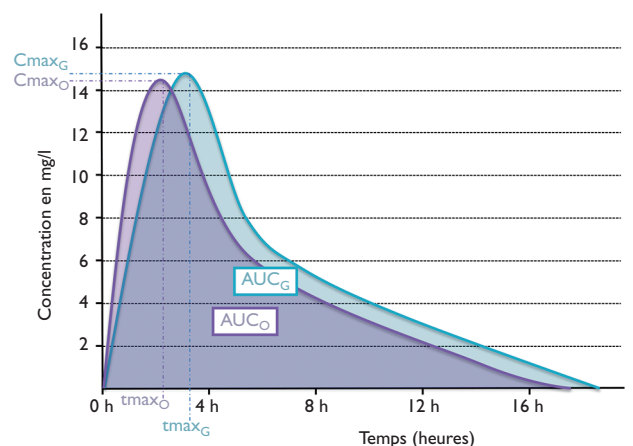
#### Art. 38a OPAS, 2011

Participation de l'assuré à hauteur de 20% à l'achat de médicaments originaux ou génériques, dont le prix excède de plus de 20% la moyenne dite «du tiers le plus avantageux» de tous les médicaments contenant la même substance active figurant dans la liste des spécialités

pour favoriser l'emploi des génériques (tableau 1). Les pharmaciens y sont également encouragés, la LAMa prévoyant un «droit de substitution» de l'original par le générique à condition d'en informer le patient. Il existe cependant une exception, puisque si le médecin estime préférable la délivrance de la molécule originale, il peut le stipuler sur l'ordonnance avec la mention «non substituable par un générique pour raisons médicales». La quote-part s'élèvera alors à 10% au lieu de 20%.

### Aspects pharmacologiques: bioéquivalence

Lorsque la protection d'une molécule originale par le brevet arrive à son terme, les données des essais cliniques tombent dans le domaine public et sont donc accessibles aux compagnies pharmaceutiques développant des génériques. Les essais cliniques pour les génériques n'auront pas à être répétés, ce qui explique le coût inférieur de leur développement. La quantité de principe actif contenue dans le générique doit être identique à celle dans l'original. Toutefois, les substances auxiliaires, c'est-à-dire les excipients, les colorants, les aromatisants ou les conservateurs, ainsi que les méthodes de fabrication peuvent différer. Le fabricant de générique devra démontrer par des études de



**Figure 2.** Courbes représentant la concentration plasmatique en fonction du temps pour le médicament original et le générique

De cette courbe, on extrait les trois paramètres pharmacologiques suivants: la  $C_{max}$ , le  $t_{max}$  et l'aire sous la courbe (AUC).



bioéquivalence que ces différences n'altèrent pas la pharmacocinétique de la substance active. Ces études sont effectuées sur un collectif limité de volontaires sains (moins de 50 personnes en général). On détermine alors différents paramètres pharmacocinétiques (figure 2):

- L'AUC (aire sous la courbe), soit la quantité totale de molécule sous forme inchangée qui atteint la circulation.
- La vitesse d'absorption, soit la concentration maximale ( $C_{max}$ ) atteinte à un instant précis ( $t_{max}$ ).

Ces différents paramètres sont calculés pour chaque volontaire sain, permettant d'obtenir une moyenne avec un intervalle de confiance. Pour répondre aux exigences de la bioéquivalence, les moyennes et intervalles de confiance de chacun de ces trois paramètres doivent être compris dans un intervalle d'équivalence de 80 à 125% par rapport à l'original (figure 3). Dans le cas de médicaments à marge thérapeutique étroite, cet intervalle d'équivalence peut-être resserré pour des raisons de sécurité à 90-111%. Ceci concerne par exemple les immunosuppresseurs ou cytostatiques, les anticoagulants, certains antidiabétiques oraux ainsi que les antiépileptiques.

Les données de la littérature comparant le générique à son original sont assez succinctes, ce qui nourrit le scepticisme de certains à leur égard, y compris des médecins. Néanmoins, quelques méta-analyses existent, dont une concernant des médicaments couramment employés dans les maladies cardiovasculaires (IEC, bêtabloquants, anticalciques, AVK, antiagrégants plaquettaires, statines, diurétiques). En évaluant différents paramètres biologiques ou physiologiques en fonction de la molécule étudiée, aucune différence significative d'efficacité n'a pu être démontrée.<sup>1</sup>

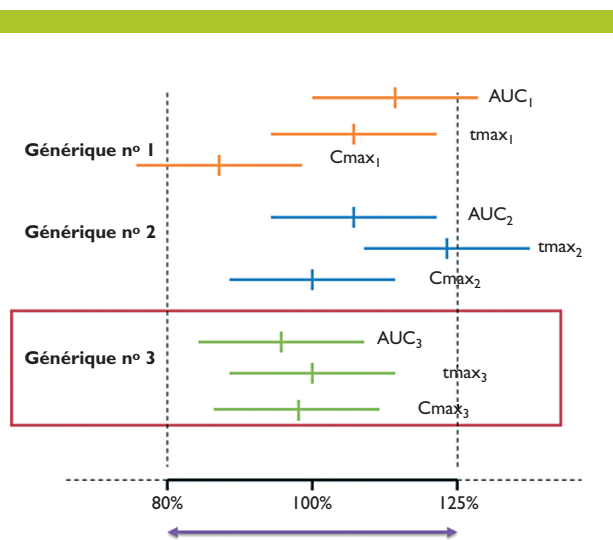
Cernant les médicaments à marge thérapeutique étroite, une méta-analyse comprenant sept études randomisées contrôlées comparant trois antiépileptiques courants

(carbamazépine, acide valproïque, phénytoïne) n'a pas démontré de différence significative quant à la survenue d'événements épileptiques.<sup>2</sup> Toutefois, ces études avaient inclus de petits collectifs de patients (entre 10 et 60). Ainsi, sur la base du principe de précaution, les auteurs de l'étude proposent d'effectuer un dosage plasmatique de contrôle après substitution. Des recommandations d'experts similaires ont été dressées pour d'autres molécules à marge thérapeutique étroite, notamment lors de l'emploi d'immunosuppresseurs dans le contexte de transplantation de cellules souches hématopoïétiques ou d'organes solides.<sup>3-5</sup> Il peut être noté cependant que les mêmes précautions doivent être prises si un générique est remplacé par l'original, ou un générique par un autre.

### Facteurs influençant la prescription de génériques

La réticence des patients vis-à-vis des médicaments génériques est parfois un obstacle majeur à leur utilisation. Sur la base de sondages, on estime à environ 15 à 30% la proportion de la population ayant une opinion défavorable sur les génériques.<sup>6-9</sup> Cette méfiance peut néanmoins être levée par une meilleure information de la part des professionnels de la santé, médecins comme pharmaciens, ou par des mesures d'incitation financière comme la quote-part différenciée décrite plus haut. D'autres paramètres, plus complexes, entrent également en jeu dans la substitution. Une étude suisse sur la prescription de génériques en Suisse à partir des demandes de remboursement d'une grande caisse maladie en 2003, dans les trois régions linguistiques, permet de relever certains facteurs déterminant leur prescription (tableau 2).<sup>10</sup>

Il peut sembler légitime pour un médecin ou un pharmacien de renoncer à la substitution si celle-ci risque d'entraver la bonne conduite d'un traitement, par exemple chez un patient âgé, polymorbide, sous plusieurs traitements médicamenteux différents pour qui une simple modification du conditionnement pourrait être une source de confusion. Cependant, ceci peut être minimisé par une meilleure information du patient, une concertation entre le médecin, le pharmacien et d'autres intervenants comme les services infirmiers de soins à domicile ou l'entourage du patient.



**Figure 3. Evaluation de la bioéquivalence**

Pour être considéré bioéquivalent, un médicament générique doit avoir une moyenne et un intervalle de confiance compris dans l'intervalle d'équivalence de 20% par rapport à l'original pour les trois paramètres pharmacologiques suivants:  $C_{max}$ ,  $t_{max}$  et l'AUC (aire sous la courbe). Ici, seul le générique n° 3 remplit ces critères.

**Tableau 2. Facteurs influençant la prescription de génériques**

(D'après réf.<sup>10</sup>).

#### Facteurs favorisant

- Patients plus jeunes
- Patients prenant un nombre limité de médicaments
- Traitement ponctuel
- Marge thérapeutique large
- Nombre élevé de génériques disponibles pour une même molécule
- Médecins en pratique ambulatoire

#### Facteurs limitants

- Patients plus âgés
- Patients prenant de nombreux médicaments
- Maladie chronique (ex. HTA)
- Marge thérapeutique étroite
- Administration parentérale du médicament
- Médecins hospitaliers



## BIOSIMILAIRES

Les premiers médicaments dits «biologiques» ou issus de la biotechnologie sont apparus dans les années 80. Il s'agit de médicaments dont le principe actif est fabriqué à partir d'un organisme vivant, par des techniques d'ADN recombinant. Les molécules ainsi produites sont plus grosses et complexes (tableau 3). Elles comprennent notamment des protéines telles que des hormones (insuline, érythropoïétine, hormone de croissance), des produits sanguins, des vaccins ou des anticorps monoclonaux. Du fait de la complexité de leur méthode de fabrication, des différences inévitables dans la structure tridimensionnelle peuvent survenir lors de tentatives de répliquer ces molécules, tant le produit fini est lié à la méthode de fabrication (*the process is the product*). C'est pourquoi, on emploie le terme de «biosimilaires» et non de génériques. La conséquence de ces différences potentielles est qu'au contraire des génériques, les biosimilaires nécessitent de nouvelles évaluations pré-cliniques (pharmacocinétique et pharmacodynamique) et cliniques avant d'être approuvés (Agence européenne des médicaments (EMA)).

Du fait de la complexité de leur fabrication, les médicaments biologiques sont particulièrement dispendieux. L'attrait pour la production de médicaments moins chers, les biosimilaires, s'en trouve donc accru à l'échéance des brevets. Ceci est particulièrement important dans le domaine de l'oncologie, où ces molécules sont employées aussi bien dans le traitement du cancer que dans la prise en charge des effets indésirables des traitements. Il s'agit d'anticorps monoclonaux (trastuzumab, bevacizumab, cetuximab, rituximab) mais aussi d'hormones régulatrices de l'érythropoïèse (darbépoïétine alpha, époïétine alpha) ou de facteurs de croissance de la lignée granulocytaire (G-CSF: filgrastim, pegfilgrastim).

La nécessité d'effectuer de nouveaux essais cliniques engendre un coût de développement bien plus élevé pour les biosimilaires que pour les génériques. Toutefois, en prenant l'exemple de l'érythropoïétine ou des facteurs de croissance granulocytaire en Suisse actuellement, leur prix sur le marché peut être inférieur d'environ 15% par rapport à la molécule biologique originale, ce qui représente un potentiel d'économie substantiel (selon le Compendium suisse des médicaments).

De nombreuses controverses existent sur la sécurité et

l'efficacité des biosimilaires. Cependant, des données plutôt favorables sur leur efficacité et leur sécurité existent, notamment concernant l'emploi de biosimilaires du G-CSF pour le traitement d'agranulocytoses chez des patients hématologiques<sup>11,12</sup> ou de l'époïétine alpha en cas d'anémies secondaires dans des maladies oncologiques et hématologiques.<sup>13</sup>

A l'heure actuelle, il n'existe encore aucune base légale en Suisse offrant la possibilité aux pharmaciens de substituer un médicament biologique original par un biosimilaire. Cette décision revient donc au prescripteur. A noter qu'en France, la substitution par les pharmaciens est autorisée, mais uniquement en initiation de traitement (Loi de financement de la Sécurité sociale pour 2014, art. 47). L'utilisation des biosimilaires en Suisse demeure marginale, malgré leur coût inférieur. Ceci peut s'expliquer par un «pouvoir d'achat» encore suffisant, rendant le pays moins prompt à autoriser leur mise sur le marché, en tenant également compte de certaines réserves quant à leur efficacité et leur sécurité.

## REPLACEMENT DES MOLÉCULES ORIGINALES ET STRATÉGIES COMMERCIALES

L'ouverture à la concurrence des génériques suite à la perte du brevet constitue un manque à gagner subséquent pour les compagnies pharmaceutiques produisant la molécule originale. Par conséquent, celles-ci développent différentes stratégies pour tenter de prolonger le monopole de l'original (*evergreening*).

Une des stratégies employées consiste à introduire une innovation, même minime, impliquant la molécule originale, ce qui, sans forcément reporter l'échéance du brevet, peut permettre de maintenir ses ventes. Parmi ces innovations, citons le développement de nouvelles formulations de la molécule originale, par exemple de nouveaux dosages, de formes retard, de nouveaux modes d'administration, de nouvelles indications, voire des associations avec d'autres molécules existantes. Une autre stratégie consiste à développer des produits proches de la molécule originale, par exemple son métabolite ou l'un de ses énantiomères, en invoquant une meilleure biodisponibilité, une moindre variabilité interindividuelle de l'effet pharmacologique, ou une diminution des effets indésirables. L'évidence soutenant la supériorité clinique de ces remplacements est cependant variable.<sup>14-16</sup>

Les médecins et les institutions hospitalières, en tant que prescripteurs, se doivent ainsi de connaître les différents processus de développement des nouvelles molécules remplaçant les produits originaux, d'en reconnaître les avantages, notamment en termes de coûts, mais également de garder un esprit critique sur certains remplacements essentiellement motivés par une composante marketing de certaines firmes.

## CONCLUSION

En résumé, la part de marché ouverte aux génériques est relativement bien exploitée et leur emploi, démontré sûr la plupart du temps, doit continuer à être encouragé. Certaines précautions doivent néanmoins être prises con-

**Tableau 3. Comparaison des caractéristiques des médicaments génériques et biosimilaires**

	Génériques	Biosimilaires
Poids moléculaires	Petits (50 à 500 Da)	Grands (> 100 Da à 12 kDa)
Fabrication	Synthèse chimique	Génie génétique
Variabilité intrinsèque	Minime, voire nulle	Importante
Potentiel d'immunogénicité	Faible	Elevé
Administration	Entérale ou parentérale	Parentérale (SC ou IV)
Evaluation avant mise sur le marché	Etudes de bioéquivalence	Essais précliniques et cliniques



cernant les médicaments à marge thérapeutique étroite. Un contrôle du taux plasmatique ou d'un marqueur indirect de l'effet (INR pour les anticoagulants, thyroïdostimuline pour la lévothyroxine) après le remplacement de l'original par un générique peut être judicieux, mais cette mesure s'applique aussi si l'original est introduit à la place du générique ou si un générique est substitué par un autre. Le développement des produits biosimilaires devrait permettre des économies supplémentaires substantielles au vu du coût

élevé des molécules biologiques. Une meilleure connaissance par les professionnels de la santé des processus de remplacement des molécules originales, de leurs avantages et leurs limites, des freins à leur utilisation, et des stratégies commerciales de certaines firmes sont indispensables à une prescription thérapeutique éclairée. ■

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

### Implications pratiques

- > Les médicaments génériques, dont le prix en Suisse doit être inférieur de 30% à l'original, permettent des économies substantielles en dépenses de santé de l'assurance obligatoire
- > La validation avant la mise sur le marché des génériques passe par la réalisation d'études de bioéquivalence, et non par de nouveaux essais cliniques
- > Leur utilisation est sûre et ne nécessite pas de précaution particulière, hormis les médicaments à marge thérapeutique étroite, pour lesquels une surveillance du taux plasmatique ou d'un marqueur indirect de l'effet après le remplacement peut être judicieuse
- > Différents facteurs peuvent influencer la prescription de génériques par les médecins et leur acceptation par les patients
- > Les médicaments issus des biotechnologies, qui sont fabriqués par des techniques d'ARN recombinant, peuvent être substitués par des biosimilaires, dont la méthode de fabrication engendre des différences inévitables dans la structure tridimensionnelle
- > L'*evergreening* est une stratégie par laquelle les compagnies pharmaceutiques tentent de prolonger le monopole de la molécule originale à l'échéance du brevet en lui apportant des innovations mêmes minimales. L'évidence scientifique soutenant l'intérêt de ces innovations est assez variable

### Bibliographie

- 1 \*\* Kesselheim AS, et al. Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008;300:2514-26.
- 2 \* Kesselheim AS, et al. Seizure outcomes following the use of generic versus brand-name antiepileptic drugs: A systematic review and meta-analysis. *Drugs* 2010;70:605-21.
- 3 Harrison JJ, et al. Generic immunosuppression in solid organ transplantation: A Canadian perspective. *Transplantation* 2012;93:657-65.
- 4 Taube D, et al. Generic tacrolimus in solid organ transplantation. *Clin. Transplant* 2014;28:623-32.
- 5 \* Van Gelder T, Gabardi S. Methods, strengths, weaknesses, and limitations of bioequivalence tests with special regard to immunosuppressive drugs. *Transpl Int* 2013;26:771-7.
- 6 Shrank WH, Cox ER, Fischer MA, Mehta J, Choudhry NK. Patients' perceptions of generic medications. *Health Aff* 2009;28:546-56.
- 7 Kjoenniksen I, Lindbaek M, Granas AG. Patients' attitudes towards and experiences of generic drug substitution in Norway. *Pharm World Sci* 2006;28:284-9.
- 8 Rathe J, et al. Associations between generic substitution and patients' attitudes, beliefs and experiences. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69:1827-36.
- 9 \* Himmel W, et al. What do primary care patients think about generic drugs? *Int J Clin Pharmacol Ther* 2005;43:472-9.
- 10 \*\* Decollogny A, Egli Y, Halfon P, Lufkin TM. Determinants of generic drug substitution in Switzerland. *BMC Health Serv Res* 2011;11:17.
- 11 Cesaro S, et al. A prospective study on the efficacy of mobilization of autologous peripheral stem cells in pediatric oncology patients. *Transfusion* 2013;53:1501-9.
- 12 Manko J, et al. A clinical comparison of the efficacy and safety of biosimilar G-CSF and originator G-CSF in haematopoietic stem cell mobilization. *Pharmacol Reports* 2014;66:239-42.
- 13 Michallet M, et al. BiOsimilaRs in the management of anaemia secondary to chemotherapy in Haematology and oncology: Results of the ORHEO observational study. *BMC Cancer* 2014;14:503.
- 14 Kahrilas PJ, et al. Esomeprazole improves healing and symptom resolution as compared with omeprazole in reflux oesophagitis patients: A randomized controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1249-58.
- 15 Somogyi A, Bochner F, Foster D. Inside the isomers: The tale of chiral switches. *Australian Prescriber* 2004;27:47-51.
- 16 \* Alkhafaji A, Trinquart L, Baron G, Desvarieux M, Ravaud P. Impact of evergreening on patients and health insurance: A meta analysis and reimbursement cost analysis of citalopram/escitalopram antidepressants. *BMC Med* 2012;10:142.

\* à lire

\*\* à lire absolument