

Les génériques, ce n'est plus automatique !

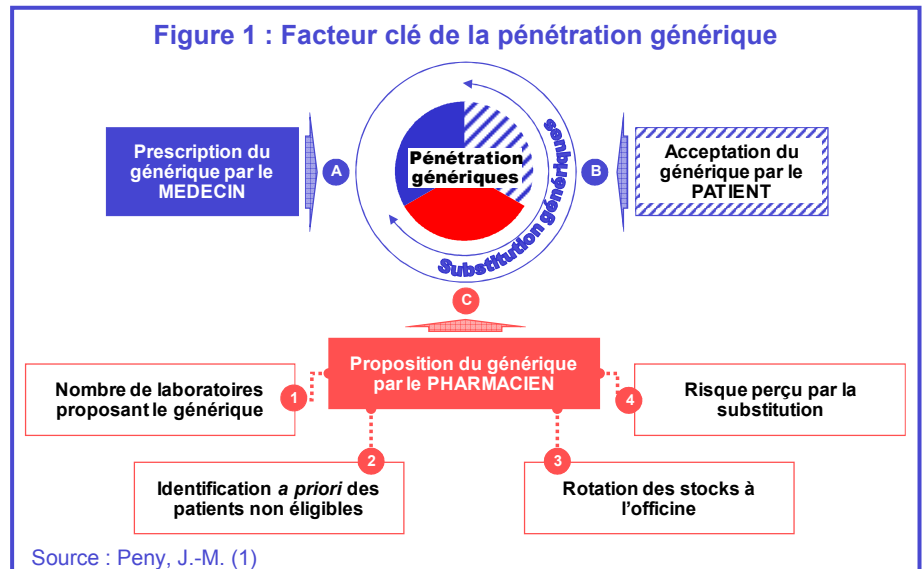
Jean-Michel Peny* - Président de Smart Pharma Consulting - jmpeny@smart-pharma.com

La substitution a été capitale dans le développement des génériques qui ont permis de dégager près de 9 milliards d'euros d'économies depuis 2001. Si la substitution s'est largement répandue, il existe toutefois certaines situations précises qui la rendent particulièrement difficile et qui engagent la responsabilité du pharmacien.

Sur les 180 milliards d'euros dépensés en 2010 par les Français pour leur santé, les médicaments représentent le troisième poste de dépense avec 20%, derrière les soins hospitaliers (44%) et les soins ambulatoires (28%). Parmi les moyens mis en place au cours des dix dernières années pour contenir la croissance des dépenses de médicaments, les génériques ont joué un rôle prépondérant. Entre 2001 et 2010, le marché des génériques vendus à l'officine est passé de 0,44 à 2,68 milliards d'euros et les économies induites cumulées se sont élevées à près de 9 milliards d'euros.

Le développement des génériques est bien entendu conditionné par l'expiration des brevets des médicaments princeps mais également par la prescription des médecins et surtout la substitution des équipes officinales. A la différence des médecins qui ne se sont jamais véritablement lancés dans la prescription de génériques, les pharmaciens se sont mis à substituer dès le début des années 2000.

A la faveur de la généralisation de cette pratique, la pénétration des génériques s'est fortement accélérée dans le temps. S'il a



fallu 4 ans aux génériques de Prozac (fluoxétine), tombé dans le domaine public en janvier 2002, pour atteindre 75% de part de marché unitaire, quelques mois seulement auront été nécessaires en 2009 aux génériques d'Effexor (venlafaxine) pour atteindre ce même chiffre.

Substitution & complexité

Il convient toutefois de constater un ralentissement de la croissance des génériques qui avec +9% en 2010 a été la plus faible de ces dix dernières années.

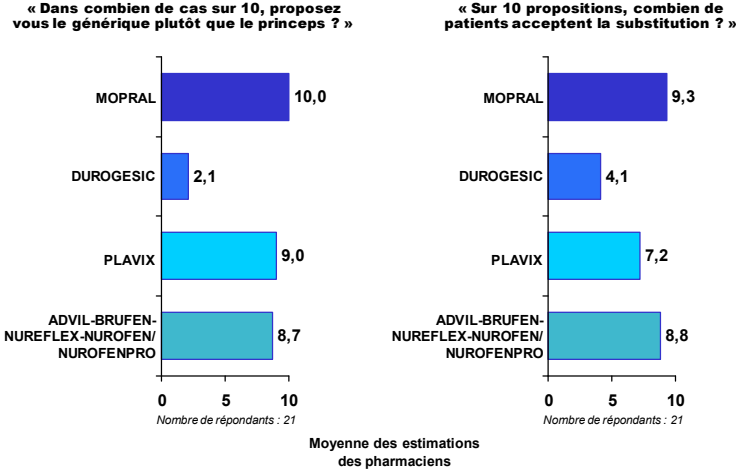
Au-delà des baisses de prix autoritaires imposées par le gouvernement, il importe de mentionner une baisse du taux de substitution de 80% en 2009 à près de 70% en 2010. Dans une étude réalisée en avril 2011, Smart Pharma Consulting a identifié les principales barrières à la substitution générique à travers l'analyse d'études de cas.

Durogesic (fentanyl), qui est un antalgique opioïde puissant à marge thérapeutique étroite, a fait l'objet d'une mise en garde de

l'AFSSAPS adressée aux médecins et aux pharmaciens, au moment du lancement du premier générique. Cette molécule nécessite, en effet, une surveillance particulière des patients âgés et des enfants car les risques de variations interindividuelles peuvent entraîner des surdosages ou des sous-dosages. A cette limitation, il faut ajouter la faible rotation des stocks du princeps, et une propension des patients à refuser le générique qui expliquent qu'après deux années de présence, la pénétration des génériques de Durogesic ne dépasse pas 18%.

L'hormone thyroïdienne de synthèse, Levothyrox (levothyroxine sodique), a également « bénéficié » d'une mise en garde similaire. Dans ce cas, l'impact négatif sur la pénétration générique de la Lévothyroxine Biogaran (seul génériqueur présent) a été moins flagrant. Biogaran est en effet parvenu à maintenir une pénétration moyenne de 34% sur sa première année de commercialisation.

Figure 2 : Comportement des pharmaciens et des patients



Source : Smart Pharma Consulting

Il est également intéressant de signaler Coversyl qui, malgré la présence de huit génériques, réalise encore 2/3 des volumes vendus de péridopril au bout de deux années. Cette faible pénétration générique s'explique par les différences de dosages commercialisés entre Coversyl (péridopril arginine) 2,5 mg, 5 mg et 10 mg et les équivalents génériques de péridopril tert-butylamine 2 mg, 4 mg et 8 mg. Si les fractions thérapeutiques sont en fait équivalentes, les différences de dosages entre ces deux formes chimiques ont généré de la confusion auprès des médecins, des pharmaciens et des patients qui a constitué un frein à la substitution.

Comme pour le péridopril, les formes chimiques de clopidogrel commercialisées par les génériqueurs (besilate et chlorhydrate) sont différentes de celles du princeps Plavix et de son propre générique (hydrogénate sulfate) commercialisé par Winthrop (renommé récemment Zentiva). Les génériqueurs ont ainsi pu, dès 2009, concurrencer le produit original dont le sel est protégé jusqu'en 2013. Contrairement au péridopril, les différents sels de clopidogrel sont tous commercialisés au même dosage de 75 mg. En revanche, le Syndrome Coronaire Aigu (SCA), une des indications de Plavix et de son « auto-générique », le

Clopidogrel Winthrop 75 mg, est protégée jusqu'en février 2017 lorsque la molécule est co-prescrite avec de l'acide acétylsalicylique (Aspirine). Winthrop est ainsi le seul génériqueur à commercialiser une version générique possédant l'ensemble des indications de Plavix car il a été enregistré à partir du même dossier d'AMM. Notons toutefois que le laboratoire Ratiopharm (racheté par Teva en 2010) a engagé en septembre 2009 une action en nullité du brevet relative à l'indication SCA, ce qui lui permet également de revendiquer cette indication. L'impact de ces différences sur la limitation de la pénétration des génériques a été modéré puisque le taux de pénétration moyen des génériques de Plavix au cours de la première année a atteint 65%. Ce qui est unique dans le cas de Plavix, c'est

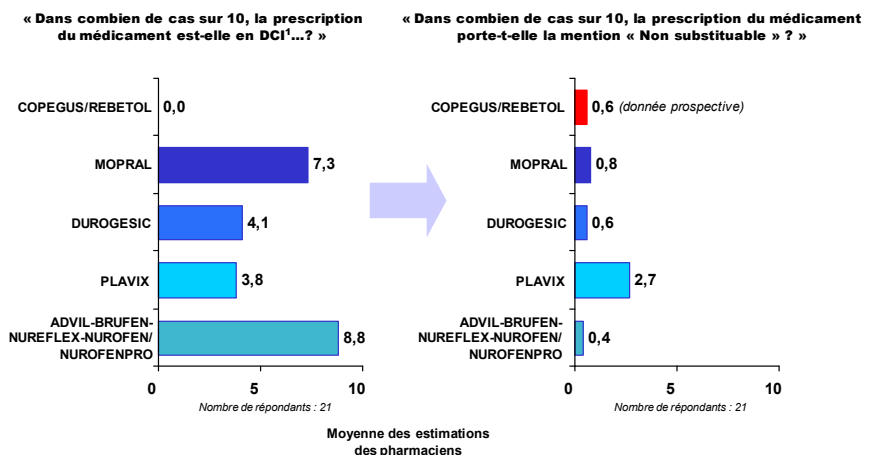
la performance de son « auto-générique », qui représente à lui seul 22% des unités de clopidogrel générique, alors que la part de marché de Winthrop n'a pas dépassé 9% en 2010 pour l'ensemble de son portefeuille. Il apparaît que 30% environ des médecins généralistes ont accompagné leurs ordonnances de la mention « NS » ou « Non substituable » à l'occasion d'une co-prescription de Plavix et d'Aspirine. De leur côté les pharmaciens, informés par les visiteurs de Sanofi-Aventis et de Winthrop ont eu tendance à moins substituer les prescriptions de Plavix qu'ils ne l'ont fait pour d'autres « blockbusters » récemment génériques (ex. Effexor, Orelox, Amlor, etc.).

Substitution & responsabilité

Si, pour l'AFSSAPS, la différence de sels ne constitue pas une entrave à la substitution de Plavix du fait de la bioéquivalence démontrée, l'absence de l'indication SCA pose, en revanche, un problème juridique. Ainsi, les pharmaciens « substitueurs » engageraient leur responsabilité et pourraient faire l'objet de poursuites par le laboratoire princeps pour non respect de la propriété intellectuelle.

Les princeps Copegus et Rebetol qui possèdent le même principe

Figure 3 : Comportement des médecins



Source : Smart Pharma Consulting

Figure 4 : Principaux freins à la substitution

| | Complexité / Sévérité de la pathologie à traiter | Marge thérapeutique étroite | Faible rotation des stocks | Mention « Non substituable » fréquente | Non correspondance de dosages | Formes chimiques différentes | Groupes génériques différents | Protection d'une indication |
|--|--|-----------------------------|----------------------------|--|-------------------------------|------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|
| Durogesic (fentanyl) | ✓ | ✓ | ✓ | | | | | |
| Levothyrox (lévothyroxine) | ✓ | ✓ | | | | | | |
| Coversyl (périndopril) | | | | | ✓ | ✓ | | |
| Plavix (clopidogrel) | | | | ✓ | | ✓ | | ✓ |
| Rebetol & Copegus (ribavirine) | ✓ | | ✓ | | | | ✓ | ✓ |

Source: Smart Pharma Consulting

actif, la ribavirine, appartiennent à deux groupes génériques séparés car leurs indications diffèrent. En effet, Copegus ne peut être prescrit qu'en association avec un interféron alpha 2-a et Rebetol avec un interféron alpha 2-b. Par conséquent, une substitution entre ces différents groupes génériques engagerait la responsabilité des pharmaciens. Le cas de la ribavirine s'apparente à celui de l'ibuprofène qui fait l'objet de neuf groupes génériques différents avec comme spécialités de référence : Advil, Brufen, Nureflex, Nurofen et Nurofenpro. Pour compliquer le tout, lorsque Copegus et Rebetol sont respectivement co-prescrits avec les interférons pégylés alpha 2-a (Pegasys) et alpha 2-b (Viraferonpeg) la substitution est également interdite car cette indication est protégée par un brevet.

Conclusion

Ces quelques exemples illustrent les principales raisons qui rendent la substitution de certains principes particulièrement difficile. Afin de ne pas pénaliser les pharmaciens d'officine, il semblerait raisonnable que ces médicaments ne soient pas soumis au TFR (taux forfaitaire de responsabilité) qui s'applique si la pénétration générique est inférieure à 60% au bout de 18 mois. Ainsi, devraient être exclus les cas pour lesquels les pathologies traitées sont sévères et/ou complexes, il existe des différences de dosages, des groupes génériques multiples ou des indications protégées.

Enfin, dans le contexte réglementaire et légal actuel, les pharmaciens auraient intérêt à redoubler de précaution afin de ne pas engager leur responsabilité dans des substitutions illicites.

Bibliographie

1. Peny, J.-M., "Barriers to substitution". *Scrip Mag.*, April 2005, 19 –23.

** Président du cabinet de conseil en stratégie et management Smart Pharma Consulting, directeur du Smart Pharma Institute of Management, enseignant à l'ESCP-Europe, à l'ESSEC ainsi qu'à la faculté de Pharmacie de Paris XI.*