

S. Rüegg<sup>1</sup>, M. Seeck<sup>2</sup>, K.Meyer<sup>3</sup>, G. Krämer<sup>4</sup>

- <sup>1</sup> Responsable de l'unité d'EEG et d'épileptologie, clinique neurologique, Hôpital universitaire de Bâle (vice-président de la LScE)
- <sup>2</sup> Responsable de l'unité d'EEG, d'épileptologie et d'investigations précliniques, Hôpital universitaire de Genève (membre du comité de la LScE)
- <sup>3</sup> Médecin-chef-adjoint, responsable de l'unité d'épileptologie, Klinik Bethesda, Tschugg (membre du comité de la LScE)
- <sup>4</sup> Directeur médical Centre suisse de l'épilepsie, Zurich (président de la LScE)

Le système de santé suisse est confronté à de grands défis sociodémographiques et médicaux, mais aussi, et surtout, économiques. Avec le haut standard de la médecine en Suisse, les options diagnostiques et thérapeutiques actuelles ont un prix qui menace de devenir inabordable. L'heure est aux mesures d'économie. Une part significative des coûts totaux de la santé est due aux médicaments : en 2010, ceux-ci représentaient 10,1 % du total des coûts en Suisse, ce qui correspond à 6,18 milliards de francs. Les Suisses ont dépensé cette année-là 794 francs en moyenne par personne pour leurs médicaments. Le marché total des médicaments s'est réduit de 1,3 % par rapport à 2009, tandis que le marché des génériques a augmenté de 4,3 % pour atteindre un volume de 468 millions de francs ; la part des génériques au total du marché substituable a augmenté, passant de 27,5 % à 31,2 %, ce qui veut dire qu'un tiers à peine des médicaments pour lesquels une substitution est possible sont effectivement remplacés par des génériques [1].

Comme moyen de réduire les frais médicamenteux, on prône aujourd'hui le recours aux génériques, que l'on peut d'une part encourager par des prix inférieurs à ceux des médicaments originaux selon les lois de l'économie de marché ou d'autre part ordonner par des mesures étatiques. Or, si l'utilisation d'un générique, et notamment sa substitution à un médicament déjà prescrit, ne pose aucun problème médical dans beaucoup de tableaux cliniques, il y a des maladies comme l'épilepsie où une telle substitution peut avoir des conséquences sérieuses, même après un épisode bref et unique d'aggravation symptomatique. La Ligue Suisse contre l'Épilepsie (LScE) prend donc position comme suit sur la problématique de l'usage des antiépileptiques génériques dans le traitement de l'épilepsie.

### Les génériques et l'épilepsie : généralités

#### Génériques

Les médicaments contiennent un principe actif et des excipients (antiagglomérants, arômes, stabilisants, antioxydants, colorants, etc.). Un médicament original et un générique ont toujours le même principe actif, par contre les excipients peuvent différer, ce qui peut modifier les propriétés galéniques du médicament et entraîner des effets indésirables associés aux excipients (p. ex. allergies !).

La loi n'exige pas une correspondance à 100 % de l'effet du générique à celui de l'original (ce qu'on appelle la bioéquivalence), mais stipule que cette bioéquivalence peut évoluer dans un éventail relativement large de 80-125 %.

#### Epilepsie

La maladie de l'épilepsie est une dysfonction cérébrale caractérisée par une tendance continue à générer des crises épileptiques avec leurs conséquences neurobiologiques, cognitives, psychologiques et sociales [2]. La crise d'épilepsie est le symptôme cardinal de la maladie. Le traitement de l'épilepsie est essentiellement prophylactique et consiste à prévenir les crises par l'administration d'antiépileptiques. Plusieurs de ces substances ont des effets indésirables, voire perturbateurs significatifs au plan pharmacologique, souvent plus prononcés que ceux de médicaments non antiépileptiques ; de plus, il n'est pas rare qu'elles présentent des interactions pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques avec d'autres substances antiépileptiques

ou non, ainsi qu'une faible marge thérapeutique. C'est pourquoi la médication de la plupart des patients épileptiques\* doit être ajustée avec le plus grand soin, le but étant d'atteindre une concentration sérique de principe actif suffisante pour un effet optimal avec un minimum d'effets gênants. Il en résulte que dans le traitement de l'épilepsie, la marge thérapeutique à l'intérieur de laquelle les patients peuvent être traités efficacement avec le moins possible d'effets secondaires est souvent très étroite. Et pourtant, 60 à 70 % des patients sous traitement médicamenteux ne connaissent plus de crises. Manquer cet objectif peut conduire à de nouvelles crises épileptiques, avec de sérieuses conséquences biologiques et psychosociales :

- séquelles éventuelles de blessures lors d'accidents pendant une crise
- perte de l'aptitude à conduire un véhicule, résultant en une incapacité de travail partielle à totale avec perte éventuelle de l'emploi et ses conséquences pour la famille, le partenaire et le réseau relationnel
- les crises épileptiques peuvent être très désagréables (douloureuses, anxiogènes, etc.)
- isolement social

C'est pourquoi il importe d'éviter absolument une récurrence des crises.

### Antiépileptiques génériques pour le contrôle d'une épilepsie non encore traitée ou non encore stabilisée par les traitements reçus

*La première prise en charge médicamenteuse par des génériques d'une épilepsie non encore traitée ne pose pas de problème et n'est soumise à aucune restriction, sauf intolérance connue du patient à l'un des excipients du/des générique(s). Des génériques peuvent également être prescrits, voire substitués à un original, pour le traitement d'une épilepsie traitée sans succès jusqu'ici.*

### Utilisation d'antiépileptiques génériques dans le traitement d'une épilepsie déjà traitée avec succès

Dans la discussion sur l'emploi de génériques pour le traitement de l'épilepsie, il apparaît immédiatement que la marge de bioéquivalence relativement importante de 80-125 % peut devenir très problématique chez des patients dont l'épilepsie est déjà bien contrôlée. La question de savoir si l'on passe de l'original à un générique ou vice-versa, ou si l'on remplace un générique par un autre, est secondaire à cet égard. Il faut toutefois considérer qu'un passage de l'original à un générique ou vice-versa peut entraîner des variations du taux de principe actif de 20-25 % au maximum (en supposant que l'original représente la valeur de réf-

rence de 100 % pour la bioéquivalence), alors qu'une chute pouvant atteindre 36 % ou une hausse pouvant atteindre 56 % de l'aire sous la courbe concentration-temps (AUC) et du pic de concentration C<sub>max</sub> est théoriquement possible lorsqu'on remplace un générique par un autre [3, 4]. Il faut également tenir compte du fait que des facteurs individuels spécifiques au patient peuvent aussi avoir une influence décisive sur la bioéquivalence d'une substance. Vu que la marge thérapeutique clinique est souvent étroite entre le seuil d'action et le surdosage ou l'apparition d'effets secondaires gênants, les variations de taux de cette ampleur font craindre des incidents avec les conséquences décrites ci-dessus.

Plusieurs travaux récents ont pu montrer que des changements de produits au cours du traitement antiépileptique pouvaient entraîner les conséquences défavorables suivantes [5, 6] :

- fréquence des crises jusqu'à 6 fois, voire jusqu'à 10 fois plus élevée (20-40 % des patients !) de la nécessité de revenir au premier médicament ou à l'original (taux dit de « switch-back ») par rapport à des médicaments non antiépileptiques [7-9]
- nécessité de prendre davantage d'autres antiépileptiques pour contrôler les crises [7, 8, 10]
- hausse de la fréquence des consultations en cabinet ou aux services d'urgence pour des effets indésirables ou des crises paroxystiques [8, 9, 11-13]
- durée d'hospitalisation prolongée [8, 11, 12]
- risque accru (HR 2, 84) de traumatisme crânio-cérébral ou de fracture [14]
- augmentation du coût économique total par rapport aux patients traités par des médicaments originaux [15].

*Compte tenu des graves conséquences possibles d'une substitution d'antiépileptiques de quelque nature que ce soit (original – générique/générique – original/générique – générique) pour une épilepsie déjà bien contrôlée, les sociétés médicales, ligues contre l'épilepsie et associations de pharmaciens de la plupart des pays considèrent qu'une substitution forcée n'est **ni admissible, ni judicieuse** du point de vue de l'éthique médicale.*

*L'effet économique global d'une politique rigide d'obligation de substituer par des génériques n'est pas une baisse, mais une **hausse des coûts de la santé**.*

C'est aussi l'avis unanime de la Ligue Suisse contre l'Epilepsie.

### Le problème de la quote-part différenciée entre antiépileptiques originaux et génériques

Une nouvelle réglementation sur la quote-part (modification de l'article 38a de l'Ordonnance sur les prestations de l'assurance des soins, OPAS ; RS 832.112.31)

est entrée en vigueur le 1er juillet 2011 pour les médicaments dont des génériques sont disponibles. Celle-ci contraint les patients à s'acquitter d'une quote-part plus élevée pour les produits dont les fabricants exigent un prix supérieur de 20 % à la moyenne des prix maximaux du tiers le plus avantageux de tous les médicaments contenant la même substance active [16]. Les problèmes que cette mesure pose généralement aux patients et aux médecins ont déjà été amplement soulevés ailleurs (Bulletin des médecins suisses) [17]. Du point de vue épiléptologique, il importe également de signaler ici que pour les raisons susmentionnées, la pression exercée par l'État pour passer à des antiépileptiques génériques meilleur marché afin d'échapper à une quote-part plus élevée est médicalement erronée et dangereuse pour la prévention des crises et que le médecin devrait également discuter de ce problème avec ses patients.

Sur le plan éthique, le législateur (OFSP) s'aventure indirectement sur un terrain miné vu que par cette réglementation, soit il « force » les patients et/ou leurs médecins traitants à changer de médicament (déconseillé), soit il contraint les patients (qui ne sont pas responsables de leur maladie ni de l'attitude officielle vis-à-vis du produit) à payer davantage si l'entreprise pharmaceutique n'est pas disposée à baisser ses prix.

L'Etat prend ici des mesures de régulation du marché qui devraient viser les fabricants, mais sont en réalité supportées par les patients « qui écopent pour les autres ».

## Récapitulatif

Chez les patients épiléptiques, le recours à des antiépileptiques génériques dans le but de réduire les coûts de la santé ne peut être approuvé sans réserve.

La disposition concernant la bioéquivalence (80-125 %) fait que le passage de l'original à un générique ou vice-versa, ou le remplacement d'un générique par un autre, peut entraîner une baisse allant jusqu'à 36 % ou une hausse allant jusqu'à 56 % de l'AUC. La marge thérapeutique dont on dispose dans le contrôle médicamenteux de l'épilepsie est souvent très étroite et un échec du traitement causé par ces fluctuations significatives, avec son cortège de récurrence des crises épiléptiques ou d'effets indésirables, peut avoir des conséquences médicales vitales pour le patient (traumas) et lui imposer des limitations existentielles dans sa vie sociale (perte de l'aptitude à conduire un véhicule, éventuellement incapacité de travail, etc.). Il existe en outre des éléments tendant à prouver que l'utilisation d'antiépileptiques génériques est associée à un coût économique plus élevé du fait de l'augmentation des hospitalisations (en urgence) et des traitements antiépileptiques d'appoint, de sorte que le bénéfice initial escompté est nul.

En conséquence, la Ligue Suisse contre l'Epilepsie considère que :

- *la première prise en charge par des génériques d'une épilepsie non encore traitée ne pose pas de problème et n'est soumise à aucune restriction, sauf intolérance connue du patient à l'un des excipients du/des génériques. Des génériques peuvent également être prescrits, voire substitués à un original, pour traiter une épilepsie non encore contrôlée par les traitements reçus.*
- *compte tenu des graves conséquences possibles d'une substitution d'antiépileptiques de quelque nature que ce soit (original – générique/générique – original/générique-générique) pour une épilepsie bien contrôlée, des raisons médicales commandent le rejet d'une telle substitution forcée.*

*En outre, des éléments s'accumulent qui tendent à prouver que l'effet économique global d'une politique rigide d'obligation de substituer par des génériques n'est pas une baisse, mais une hausse des coûts de la santé.*

*La modification de l'art. 38a de l'Ordonnance sur les prestations de l'assurance des soins (OPAS) du 01.07.2011 peut, par les mesures économiques qu'elle impose (= quote-part plus élevée), contraindre le cas échéant les patients épiléptiques et leurs médecins à procéder à des substitutions médicamenteuses dangereuses du point de vue médical et pose un problème éthique.*

\* dans le souci de faciliter la lecture, seule la forme masculine est utilisée dans le texte, mais il va de soi que celle-ci s'applique également aux hommes et aux femmes.

## Références

1. Pharma-Markt Schweiz. Interpharma, 2011
2. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy. *Epilepsia* 2005; 46: 470-472
3. Krauss GL, Caffo B, Chang YT et al. Assessing bioequivalence of generic antiepilepsy drugs. *Ann Neurol* 2011; 70: 221-228
4. Trinka E, Krämer G, Graf M. Requirements for generic antiepileptic medicines: a clinical perspective. *J Neurol* 2011; Jun 11: [Epub ahead of print]
5. Crawford P, Feely M, Guberman A, Krämer G. Are there potential problems with generic substitution of antiepileptic drugs? A review of issues. *Seizure* 2006; 15: 165-176
6. Krämer G, Biraben A, Carreno M et al. Current approaches to the use of generic antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav* 2007; 11: 46-52
7. Andermann F, Duh MS, Gosselin A, Paradis PE. Compulsory switching of antiepileptic drugs: High switchback rates to branded compounds compared with other drug classes. *Epilepsia* 2007; 48: 464-469
8. LeLorier J, Duh MS, Paradis PE et al. Clinical consequences of generic substitution of lamotrigine for patients with epilepsy. *Neurology* 2008; 70: 2179-2186

9. Chaluvadi S, Chiang S, Tran L et al. Clinical experience with generic levetiracetam in people with epilepsy. *Epilepsia* 2011; 52: 810-815
10. Erickson SC, Le L, Ramsey SD et al. Clinical and pharmacy utilization outcomes with brand to generic antiepileptic switches in patients with epilepsy. *Epilepsia* 2011; 52: 1365-1371
11. Zachry III WM, Doan QD, Clewell JD, Smith BJ. Case-control analysis of ambulance, emergency room, or inpatient hospital events for epilepsy and antiepileptic drug formulation changes. *Epilepsia* 2009; 50: 493-500
12. Labiner DM, Paradis PE, Manjunath R et al. Generic antiepileptic drugs and associated medical resource utilization in the United States. *Neurology* 2010; 74: 1566-1574
13. Fitzgerald CL, Jacobson MP. Generic substitution of levetiracetam resulting in increased incidence of breakthrough seizures. *Ann Pharmacother* 2011; 45: e27
14. Duh MS, Paradis PE, Latrémouille-Viau D et al. The risks and costs of multiple-generic substitution of topiramate. *Neurology* 2009; 72: 2122-2129
15. Helters SL, Paradis PE, Manjunath R et al. Economic burden associated with the use of generic antiepileptic drugs in the United States. *Epilepsy Behav* 2010; 18: 437-444
16. OFSP. Quote-part des médicaments. Modification de l'article 38a de l'Ordonnance sur les prestations de l'assurance des soins du 9 septembre 1995 (OPAS; RS 832.112.31). Entrée en vigueur le 1er juillet 2011. Berne
17. Printzen G, Gähler E. Quote-part différenciée pour des préparations originales et des génériques. *BMS* 2011; 92: 39