

**Comparaison de l'efficacité d'un médicament générique et d'un princeps :  
l'exemple d'un médicament très fréquemment prescrit, la simvastatine 20 mg**

Sur le plan économique, les médicaments génériques ont, d'année en année, un poids croissant dans les dépenses de médicaments et constituent un enjeu majeur pour le système de santé français : 274 molécules dans le répertoire actuel contre 88 seulement en 2000, plus de 600 millions de boîtes et 3,2 milliards € remboursés, 1,4 milliard € d'économies pour l'Assurance Maladie en 2011.

La France se caractérise cependant par rapport à ses voisins européens par une moindre utilisation des médicaments génériques et un phénomène de report des prescriptions hors du répertoire. Le taux de substitution en France stagne autour de 72% en avril 2012, alors qu'il avait atteint, sur le répertoire de l'époque, 79% fin 2010.

Par ailleurs, les médicaments génériques suscitent dans notre pays des débats, accentués ces dernières années, sur l'efficacité et la sûreté de ces médicaments.

**Dans ce contexte, l'Assurance Maladie a souhaité analyser les données dont elle dispose sur l'un des médicaments anti-cholestérol (classe des statines) les plus prescrits : la simvastatine 20 mg.** Ce médicament représente en effet en 2011 près de 6 millions de boîtes et 88 millions d'euros remboursés (soit le 34ème médicament en montants remboursés).

L'objectif de cette analyse, menée à partir des données du SNIIRAM<sup>1</sup>, a été de **comparer l'efficacité du princeps de la simvastatine 20 mg (Zocor/Lodales®) et de ses médicaments génériques** et d'identifier les éventuelles disparités dans les résultats de santé des patients concernés.

**L'étude réalisée par l'Assurance Maladie confirme qu'il n'existe pas de différence entre ce médicament princeps et ses génériques pour atteindre leur finalité : éviter la survenue d'événements cardiovasculaires graves (infarctus, accident vasculaire cérébral [AVC]) et de décès.**

▪ **Champ et méthodologie de l'étude : 100 000 patients suivis pendant 2 ans**

L'étude porte sur près de 100 000 patients, âgés de 40 à 79 ans, ayant débuté un traitement par simvastatine 20 mg prescrit par un médecin généraliste<sup>2</sup>. La période de suivi s'étend de 2008 à fin 2010, avec un suivi moyen de près de 2 ans (23,3 mois).

L'efficacité respective du médicament princeps et des génériques a été mesurée selon les critères de référence pour les médicaments en prévention du risque vasculaire :

- décès
- infarctus (cardiopathie ischémique aigue hospitalisée)
- AVC (accident vasculaire cérébral ischémique hospitalisé)

<sup>1</sup> Système National d'Informations Inter-Régimes de l'Assurance Maladie

<sup>2</sup> Cf Méthodologie détaillée en annexe

Les résultats ont été ajustés selon plusieurs facteurs<sup>3</sup> : caractéristiques socio-démographiques des patients, comorbidités, affections cardiovasculaires connues dans l'année précédant l'instauration du traitement, circonstances médicales de l'instauration de traitement.

- **Résultats : pas de différence constatée d'efficacité entre le princeps et les génériques de la simvastatine 20 mg**

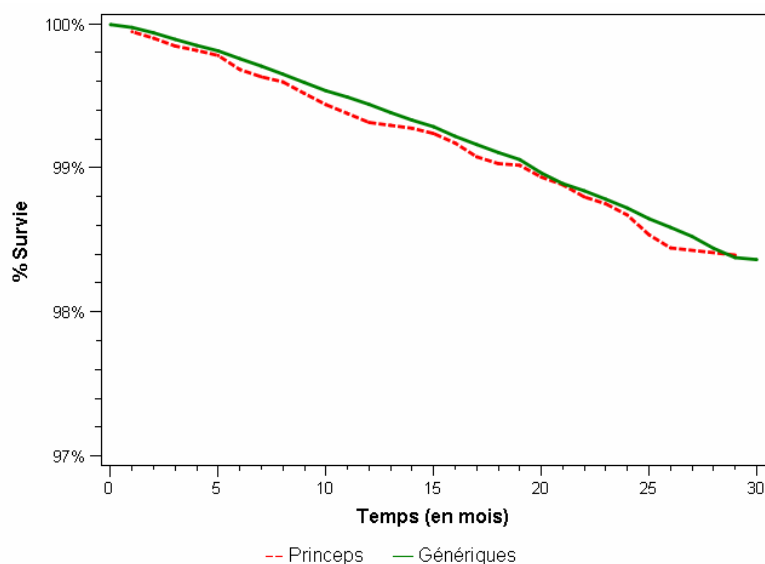
Sur les 96 408 patients observés dans l'analyse, dont 54% de femmes et d'un âge moyen de 60,4 ans, 87,3% ont débuté un traitement par simvastatine 20 mg générique et 12,7% par le médicament princeps.

#### ⇒ Décès

Au total, dans la population observée, 973 décès ont été enregistrés, toutes causes confondues, soit un taux de décès brut de 6,0 pour 1 000 patients par an.

**Après ajustement, le taux de décès enregistrés dans chaque groupe « princeps » et « génériques » n'est pas différent, avec un risque relatif ajusté de 0,97 (cf courbe ci-dessous et tableau p 3).**

#### Survie ajustée

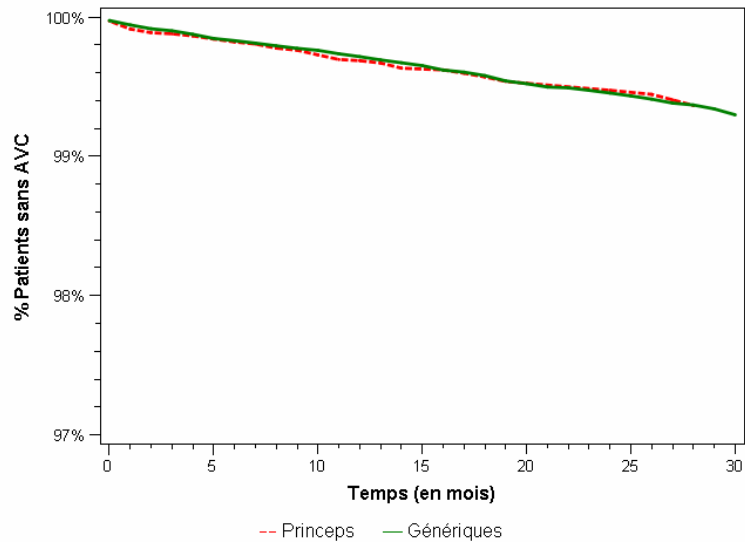


<sup>3</sup> Cf méthodologie détaillée en annexe

⇒ AVC (accident vasculaire cérébral ischémique hospitalisé)

L'incidence des AVC dans la population traitée avec la simvastatine 20mg générique et avec le médicament princeps n'est pas différente (risque relatif ajusté de 1,03).

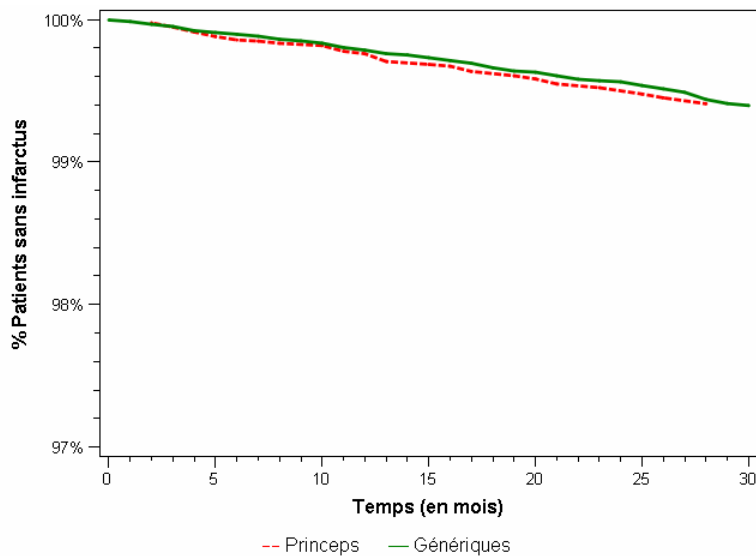
**Survenue d'AVC ajustée**



⇒ Infarctus (cardiopathie ischémique aigue hospitalisée)

Les courbes ci-dessous soulignent également l'absence de différence d'incidence des hospitalisations pour infarctus parmi les patients traités par génériques et parmi ceux traités avec le médicament de marque (risque relatif ajusté de 0,97).

**Survenue d'infarctus ajustée**



**Tableau récapitulatif des risques relatifs de décès et d'évènements cardiovasculaires graves**

Evènement	Traitement initial par générique	Nb patients	Nb cas	Taux d'incidence par 1 000 personnes-années avec IC à 95%		Risque relatif ajusté (générique vs princeps) avec IC à 95%	
Décès	Non	12 283	140	6,7	5,6 – 7,8	0,97	0,81-1,16
	Oui	84 125	833	5,9	5,5-6,3		
Décès et/ou AVC ischémique et/ou cardiopathie ischémique aiguë	Non	12 283	245	11,7	10,3-13,3	0,97	0,85-1,11
	Oui	84 125	1 464	10,3	9,8-10,9		
AVC ischémique	Non	12 283	57	2,7	2,1-3,5	1,03	0,78-1,36
	Oui	84 125	378	2,7	2,4-2,9		
Cardiopathie ischémique aiguë	Non	12 283	55	2,6	2,0-3,4	0,97	0,72-1,30
	Oui	84 125	297	2,1	1,9-2,3		

**En conclusion, l'analyse menée par l'Assurance Maladie montre ainsi qu'il n'existe pas de différences d'efficacité entre le médicament princeps et ses génériques pour la simvastatine 20 mg en termes de prévention des évènements cardiovasculaires graves (infarctus et AVC) et des décès (critère d'efficacité pour cette classe de médicaments). Ces résultats de santé sur la simvastatine 20 mg concernent un médicament très largement prescrit (6 millions de boîtes en 2011).**

**Ces résultats sont conformes à ceux des principales revues scientifiques récemment publiées qui confirment l'absence de différence en termes de résultats cliniques et d'effets secondaires entre médicaments princeps et génériques.** Ces revues ont porté sur respectivement : 9 classes de médicaments cardiovasculaires (beta-bloquants, diurétiques, inhibiteurs calciques, antiagrégants plaquettaires, statines, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, alpha bloquants, anti arythmiques, warfarine)<sup>4</sup>, un anticoagulant (la warfarine)<sup>5</sup>, les antiépileptiques<sup>6,7</sup>.

<sup>4</sup> JAMA. 2008 Dec 3;300(21):2514-26. **Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis.** Kesselheim AS, Misono AS, Lee JL, Stedman MR, Brookhart MA, Choudhry NK, Shrank WH.

<sup>5</sup> Pharmacotherapy. 2011 Apr;31(4):386-93. **Brand name versus generic warfarin: a systematic review of the literature.** Dentali F, Donadini MP, Clark N, Crowther MA, Garcia D, Hylek E, Witt DM, Ageno W; Warfarin Associated Research Projects and Other Endeavors (WARPED) Consortium.

<sup>6</sup> Drugs. 2010 Mar 26;70(5):605-21. **Seizure outcomes following the use of generic versus brand-name antiepileptic drugs: a systematic review and meta-analysis.** Kesselheim AS, Stedman MR, Bubrick EJ, Gagne JJ, Misono AS, Lee JL, Brookhart MA, Avorn J, Shrank WH.

<sup>7</sup> Ann Pharmacother. 2011 Nov;45(11):1406-15. Epub 2011 Oct 25. **Generic substitution of antiepileptic drugs: a systematic review of prospective and retrospective studies.** Yamada M, Welty TE.

## Annexe méthodologique

---

L'étude a été réalisée à partir des données du SNIIRAM qui rassemble, depuis 2003, l'exhaustivité des soins ambulatoires remboursés aux assurés sociaux (médicaments, actes médicaux,...), complétés, depuis 2006, par les informations médicales issues des séjours hospitaliers. Le SNIIRAM est de plus en plus souvent utilisé en pharmaco-épidémiologie, notamment pour mettre en évidence d'éventuels effets délétères de médicaments<sup>8</sup>.

De manière à pouvoir disposer d'un historique suffisant en terme d'évènements potentiellement évités, l'efficacité a été mesurée sur la population en instauration de traitement par statine durant les années 2008 et 2009. Durant ces deux années, seules la fluvastatine, la pravastatine et la simvastatine étaient génériquées mais le nombre d'instaurations de fluvastatine et la part des princeps dans les instaurations de pravastatine ne permettaient de retenir ni l'une, ni l'autre de ces deux molécules en raison d'un effectif insuffisant. Pour ces raisons, l'étude a été réalisée à partir des seules instaurations de simvastatine 20 mg dont l'effectif était suffisant pour permettre une telle analyse.

La population incluse est celle des patients, relevant du Régime général *stricto sensu*<sup>9</sup>, débutant un traitement par simvastatine 20 mg et avec au moins 4 mois de consommation sans changement de dose, de molécule et de spécialité (princeps vers générique ou vice versa).

L'instauration était définie comme la prescription d'une simvastatine 20 mg à un patient n'ayant bénéficié d'aucune prescription de statine (toutes molécules confondues) dans les douze mois précédents. Les autres critères d'inclusion étaient l'âge (40 à 79 ans), la spécialité du primo-prescripteur (généraliste)<sup>10</sup> et le fait d'avoir consommé des soins dans l'année n-2, de manière à éviter les biais liés aux défauts d'information en raison, par exemple, d'un changement de Régime d'affiliation.

Les évènements étudiés ont été :

- le décès
- l'infarctus (cardiopathie ischémique aigue hospitalisée)
- l'AVC (accident vasculaire cérébral ischémique hospitalisé)

L'analyse s'appuie sur un modèle de Cox multivarié construit selon une approche « en intention de traiter ».

Les facteurs pris en compte dans l'ajustement ont été :

- le sexe et l'âge,
- l'indice de défavorisation de la commune de résidence (classée ensuite en quintiles du point de vue de cet indice) issu des travaux publiés par l'Inserm<sup>11</sup>,
- les circonstances médicales de l'instauration du traitement : hospitalisations pour motifs cardiovasculaires, délivrances concomitantes d'antiagrégants plaquettaires et/ou de médicaments à visée antihypertensive,
- les affections cardiovasculaires connues dans l'année précédant l'instauration de statines : hospitalisations pour motifs cardiovasculaires, notions d'ALD pour accidents vasculaires cérébraux, hypertension artérielle sévère, maladie coronaire, insuffisance cardiaque, troubles du rythme graves, cardiopathies valvulaires,
- les comorbidités connues dans l'année précédant l'instauration de statines et approchées à partir d'algorithmes croisant les hospitalisations, la consommation de médicaments et/ou certaines ALD : maladie d'Alzheimer, diabète, insuffisance rénale chronique, traitement antidépresseur, cancer évolutif, insuffisance respiratoire chronique ou maladie de Parkinson.

Les modifications de traitement ont concerné 21,7% des patients inclus dans l'étude (21,5% des patients traités par médicaments génériques ; 22,8% des patients sous princeps), dont 10,5% pour un changement de molécule, 8,2% pour un changement de dosage et 3,0% pour un changement de princeps à génériques ou l'inverse.

---

<sup>8</sup> A titre d'exemples, voir ainsi : « Weill A, Païta P, Tuppin P et al. Benfluorex and valvular heart disease: a cohort study of a million people with diabetes mellitus. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010;19:1256-1262 ». Ou bien, plus récemment : « Neumann A, Weill A, Ricordeau P, Fagot JP, Alla F, Allemand H. Pioglitazone and risk of bladder cancer among diabetic patients in France: a population-based cohort study. *Diabetologia*, 2012 Mar 31. [Epub ahead of print]. »

<sup>9</sup> Hors sections locales mutualistes (SLM)

<sup>10</sup> Les primoprescriptions émanant de spécialistes libéraux ou hospitaliers ont été exclues car supposées concerner des patients plus graves dont il était difficile, sur les bases de données, de contrôler efficacement les différents facteurs de risque.

<sup>11</sup> Rey G, Jouglu E, Fouillet A, Hémon D. Ecological association between a deprivation index and mortality in France over the period 1997 - 2001: variations with spatial scale, degree of urbanicity, age, gender and cause of death. *BMC Public Health*. 2009 Jan 22;9:33.