

Génériques des traitements antirétroviraux

VIROTEAM 2109



Dr Cédric Arvieux COREVIH Bretagne.

CHU de Rennes

Société Française de Lutte contre le Sida

Liens d'intérêts 2017 - 2018

Conseils scientifiques ou intervention en symposium

Gilead

Mylan

MSD

Invitation congrès

-

Les constats

- Les génériques d'antirétroviraux sont disponibles depuis plusieurs années
- Depuis juin 2017, des génériques de molécules couramment utilisées sont disponibles
- Deux enjeux
 - Amener un taux de substitution proche de 100% pour les patients ayant un traitement généricable
 - Proposer à des patients en « STR » de passer au « Princeps + Générique »



UNE ÉCONOMIE MAJEURE

Les économies générées : sans aucun effort...

- Truvada® → ténofovir/emtricitabine
341€/mois → 176 €/mois **Delta 1 980€ par an**
- 50% moins couteux
- Kivexa® → abacavir/lamivudine
291 €/mois → 156 €/mois **Delta 1 620€ par an**
- 46 % moins couteux

Les économies générées avec un effort

- Le « démontage » des STR
 - EVIPLERA® → Edurant® + ténofovir/emtricitabine
 - 7 455 € par an → 5 302 € **Delta 2 152€ PAR AN**
 - TRIUMEQ® → Tivicay® + abacavir/lamivudine
 - 11 072 € par an → 9 112 € **Delta 1 960€ PAR AN**
- En « vie réelle »
 - COREVIH-Bretagne
 - 808 patient sous EVIPLERA®
 - 386 patients sous TRIUMEQ®
 - Economie générée
 - $(808 \times 2.152€) + (386 \times 1.960€) =$ **2,50 millions d'€ par an**

2,5 millions d'euros par an...

53 postes
d'infirmières



23 postes de PH



3.852 bouteilles de château Yquem 2001 (grande année en Sauternes)



Impacts budgétaires en France





 Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com


**Médecine et
maladies infectieuses**

Médecine et maladies infectieuses 46 (2016) 67-71

General review

Generic antiretroviral drugs and HIV care: An economic review

Médicaments antirétroviraux génériques et prise en charge du VIH : une revue économique

Y. Yazdanpanah^{a,b,c,*}, M. Schwarzsinger^{a,b}

^a UMR 1137, Inserm, IAME, 75018 Paris, France
^b Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, 75018 Paris, France
^c Service des maladies infectieuses et tropicales, hôpital Bichat, AP-HP, 75018 Paris, France

En France (données 2015)

Coût de prise en charge : 20.000€/an/patient

Coût total moyen 500.000 € au cours de la vie

Part des ARV : 73%

Coût/QALY US :

- Avec générique : 21.100 \$
- Sans génériques: 114.800 \$

Budget impact of antiretroviral therapy in a French clinic cohort



Emmanuelle Papot^{a,b}, Roland Landman^{a,b}, Françoise Louni^c,
 Charlotte Charpentier^{a,d}, Gilles Peytavin^{a,e}, Agnès Certain^f,
 Clémence Fradet^e, Daniela R. Castro^{g,h}, Marie Preau^h,
 Cécile Goujard^{h,i}, Patrick Yeni^{a,b}, Yazdan Yazdanpanah^{a,b},
 on behalf of ANRS-GOTA Study Group

Comment diminuer les coûts ?

Base 4 238 patients : 48.280.200 €/an (11.400€/p)

Modélisation : **économies de 36.100 à**

1.472.600€/an

Le plus « rentable »:

- Trithérapies avec IP → Monothérapie IP
- Passage aux génériques

Le coût du traitement augmente en cas de SIDA, au delà de la 5^{ème} ligne thérapeutique et si l'échec est la cause de changement

En Europe...

Health Policy 122 (2018) 237–242

Contents lists available at ScienceDirect

Health Policy

ELSEVIER journal homepage: www.elsevier.com/locate/healthpol

Utilization and costs of HIV antiretroviral drugs in Europe during the last ten years: Impact of generic antiretroviral drugs on cost reduction

Joseph Rwagitinywa^{a,b,c}, Agnès Sommet^{a,b,c}, Aurore Palmaro^{a,b,c}, Jean-Louis Montastruc^{a,b,c}, Maryse Lapeyre-Mestre^{a,b,c}

^a Medical and Clinical Pharmacology Unit, Toulouse University Hospital, Faculté de Médecine, 37, Allée Jules Guesde, 31000 Toulouse, France
^b UMR INSERM 1027, University Toulouse III, Faculté de Médecine, 37, Allée Jules Guesde, 31000 Toulouse, France
^c CIC 1436, Toulouse University Hospital, Place du Docteur Bayle – TSA 4003 L, 31059 Toulouse Cedex 9, France



Evolution des coûts dans 14 pays 2006-2015

- Augmentation des DDD (234→385/1000hab/an)
- Augmentation des coûts (3.751 € → 9.158€/1000 hab/an)

Economies 2013→2015

- Au Danemark lié aux génériques
- En France et Tchèque, lié à la diminution des prix des princeps

Restelli et al. *BMC Infectious Diseases* (2015) 15:323
DOI 10.1186/s12879-015-1077-7

BMC Infectious Diseases

RESEARCH ARTICLE Open Access

New Highly Active Antiretroviral drugs and generic drugs for the treatment of HIV infection: a budget impact analysis on the Italian National Health Service (Lombardy Region, Northern Italy)

Umberto Restelli^{1,2*}, Francesca Scolari¹, Paolo Bonfanti³, Davide Croce^{1,2} and Giuliano Rizzardini^{4,5}

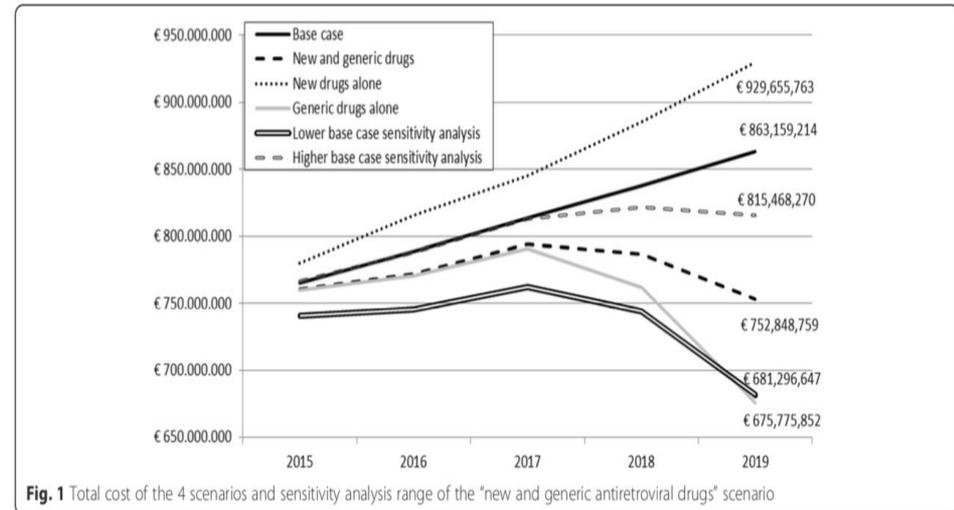


Fig. 1 Total cost of the 4 scenarios and sensitivity analysis range of the "new and generic antiretroviral drugs" scenario

Message : passer aux génériques permet de compenser (largement) l'augmentation de la file active et de financer le coût de l'innovation



**LE GÉNÉRIQUE N'EST PAS UN MÉDICAMENT
« BRADÉ » !**

Quel est le cout calculé de production d'un médicament ?

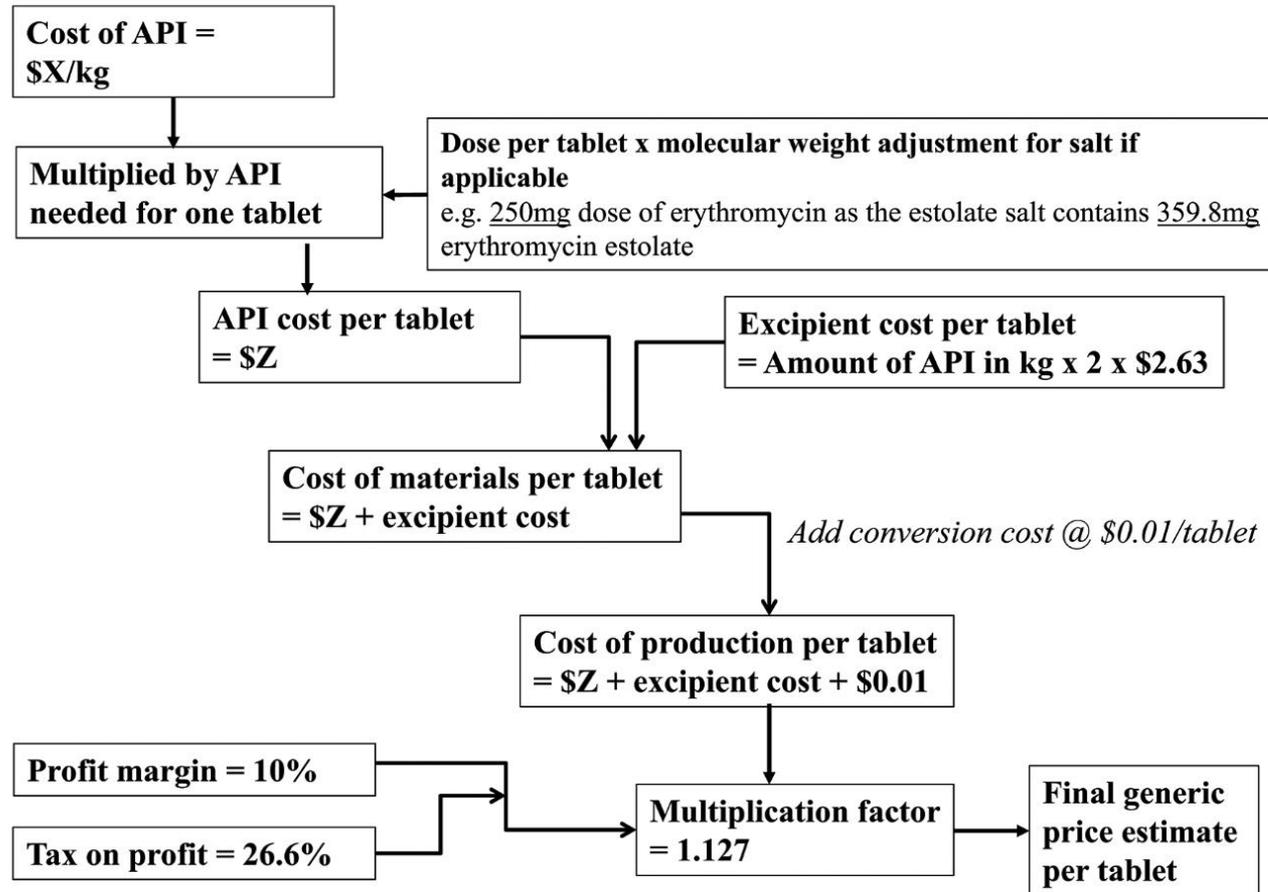
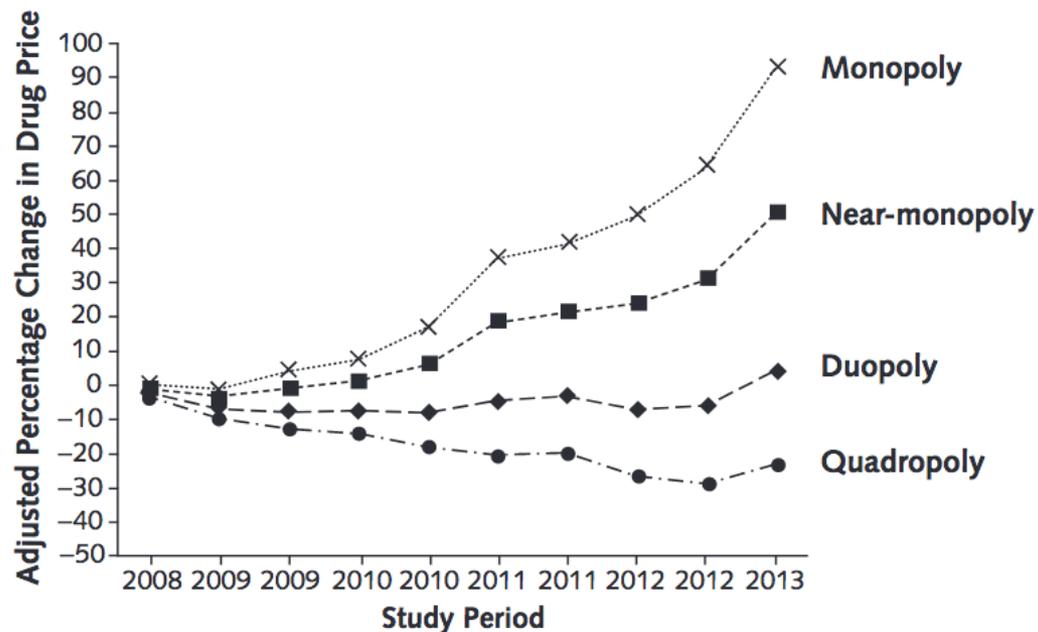


Figure 1 Algorithm used to estimate generic prices. API, active pharmaceutical ingredient.

Quel est le coût de production ainsi calculé ?

Molécules	Prix calculé
ABC	\$149/an
ATV	\$126/an
DRV	\$364/an
TDF/FTC/EFV	\$78/an
TDF/3TC/EFV	\$82/an
TDF/FTC	\$54/an (France : générique = 2.112€/an)
LPV/r	\$262/an
Entecavir	\$82/an
SOF	\$42/3 mois
SOF+LDV	\$79/3 mois
SOF+DCV	\$47/3 mois
RHZE	\$38/6 mois

Le générique ne fait pas tout, c'est la concurrence qui fait le prix !



Scandale de la
pyriméthamine aux
USA

- 13\$/cp en 2014
- 800\$/cp depuis 2015 !

En France :
- 0,62 €/cp

Annals of Internal Medicine

ORIGINAL RESEARCH

High Generic Drug Prices and Market Competition

A Retrospective Cohort Study

Chintan V. Dave, PharmD; Aaron S. Kesselheim, MD, JD, MPH; Erin R. Fox, PharmD; Peihua Qiu, PhD; and Abraham Hartzema, PharmD, MSPH, PhD

2017

ACCEPTABILITÉ PAR LES MÉDECINS ET LES PATIENTS

Acceptation par les patients des ARV génériques

Enquête multicentrique française

Avis des patients : Critères d'acceptation associés au remplacement de leur traitement par des ARV génériques (241 oui vs 158 non)

- En analyse multivariée
 - Être d'accord sur ce qu'est la définition d'un générique
 - Avoir déjà reçu des génériques pour d'autres pathologies
- Pas de lien avec
 - l'âge, le lieu d'habitation, le niveau d'étude, l'activité professionnelle, la couverture sociale, la complémentaire santé, l'ancienneté du VIH, l'ancienneté du traitement, les cd4 actuels, le nadir CD4, la charge virale, le statut VHB le statut VHC, la présence d'une comorbidité

Prescription des ARV génériques par les médecins

- 116 médecins
- Arguments les plus forts
 - Sauvegarde du système de santé
 - Maintien d'un accès au traitement pour tous (équité)
- En analyse multivariée
 - Absence d'inquiétude concernant la composition des génériques
 - Que le patient accepte les génériques pour d'autres pathologie
 - Que le patient accepte les génériques d'ARV
 - Accord patient/médecin sur le refus des génériques
 - craintes des effets secondaire, intolérance antérieure à un générique
- Seulement 26% favorables au passage STR → 2 ou 3 cps

Pas de lien avec : âge, ancienneté d'exercice, lieu d'exercice, connaissances économiques

Etude observationnelle Poitiers 2017/18

01/11/17 → 31/01/18
Au cours consultation

PVVIH

- Contrôlés depuis plus de 6 mois
- Ne nécessitant pas de modification ARV

Backbone + 3ème agent



Générique de backbone

STR



MTR

Combinaison d'ARV
sans passage au
générique possible

Evaluation :

- Acceptabilité avec 3 questions
 - Si un générique peut vous être prescrit, seriez vous d'accord pour le prendre ?
 - Si non, pourquoi ?
 - Si oui, seriez vous d'accord pour passer de 1 à 2 comprimés ou de 1 à 3 comprimés en une prise ?
- Tolérance et qualité de vie : M3
- Efficacité : CV à M6 et M12

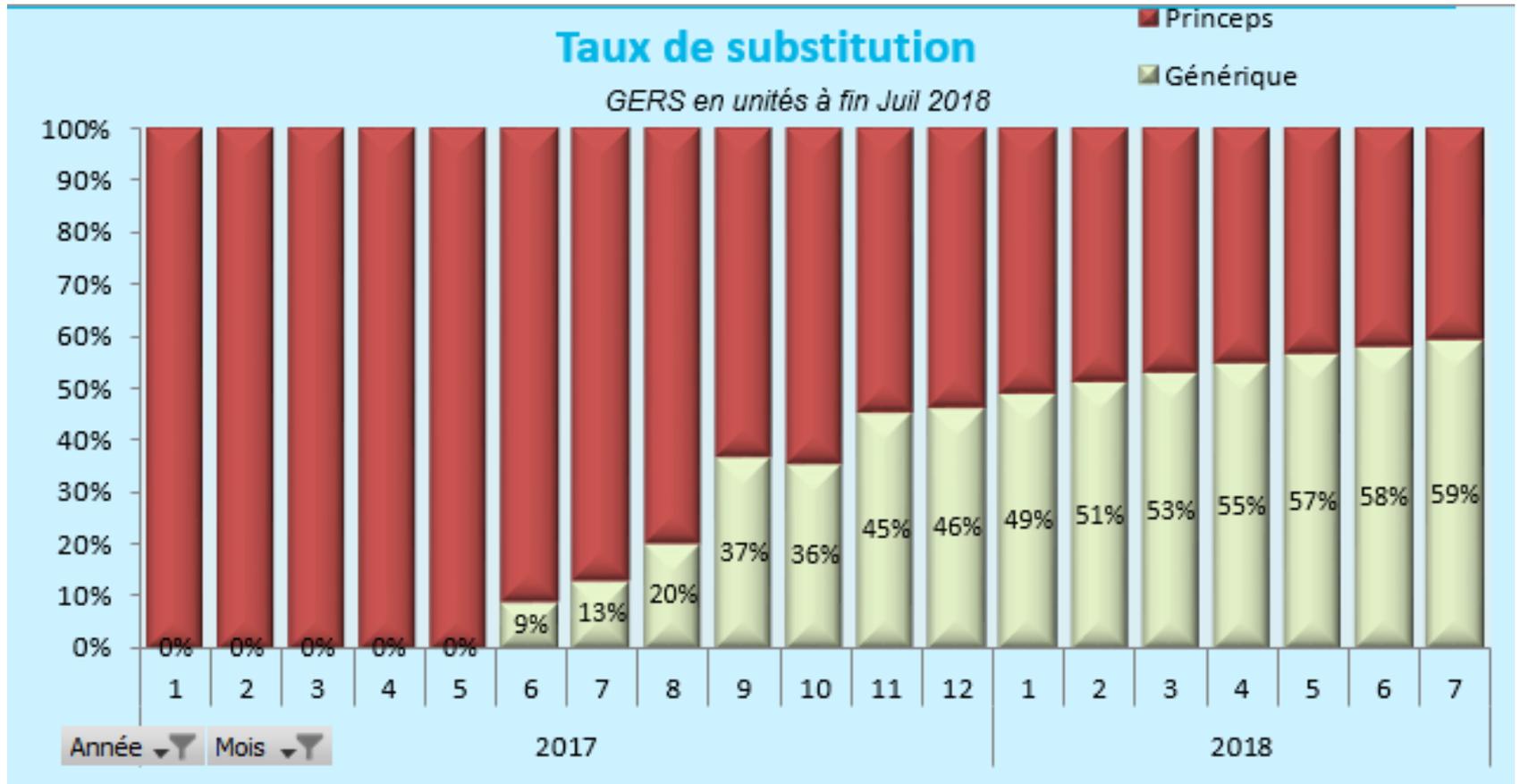
Etude réalisée à Potiers :

	Refus MTR(n = 47)	Accepte MTR (n = 41)	p
Age moyen (ans)	45,3	55	< 0,001
Sexe H/F	19/28	32/9	<0,001
Mode de contamination			
- HSH	9	20	0,006
- Hétérosexuel	32	17	0,017
- Autre	6	4	0,18
Pays de naissance			
- France	23	35	< 0,001
- Afrique	22	2	7,31
- Autres	2	4	0,7
Durée moyen de contamination (ans)	14,4	16,9	0,18
Stade CDC maladie			
- A	31	24	0,51
- B	9	13	0,22
- C	7	4	0,54
Nombre moyen de lignes d'ARV	5,3	5,1	0,8
Nombre moyen de traitements	2	2,8	0,11

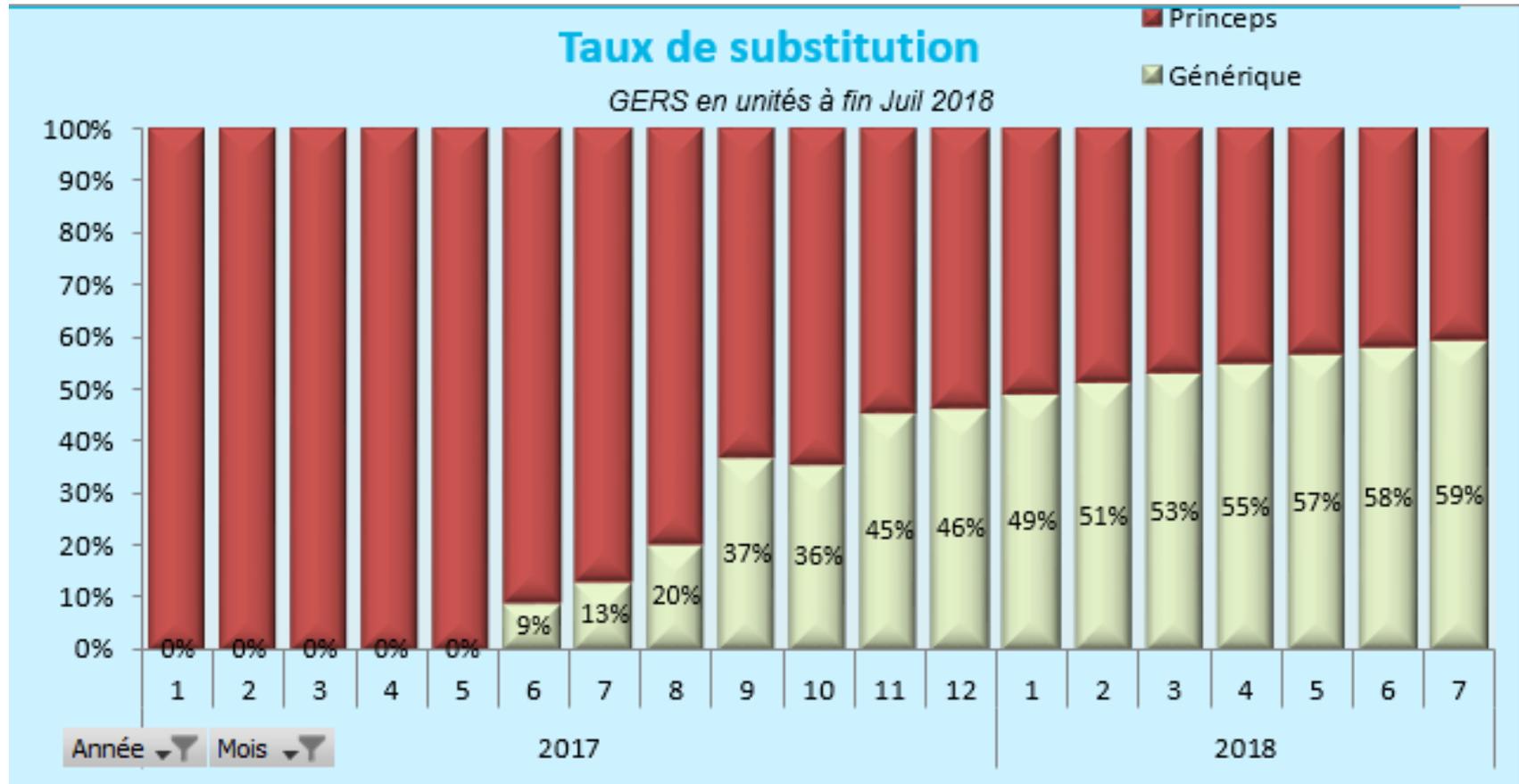
COMMENT SONT SUBSTITUÉES LES ASSOCIATIONS TRÈS PRESCRITES AUJOURD'HUI ?

Abacavir/lamivudine et ténofovir/emtricitabine

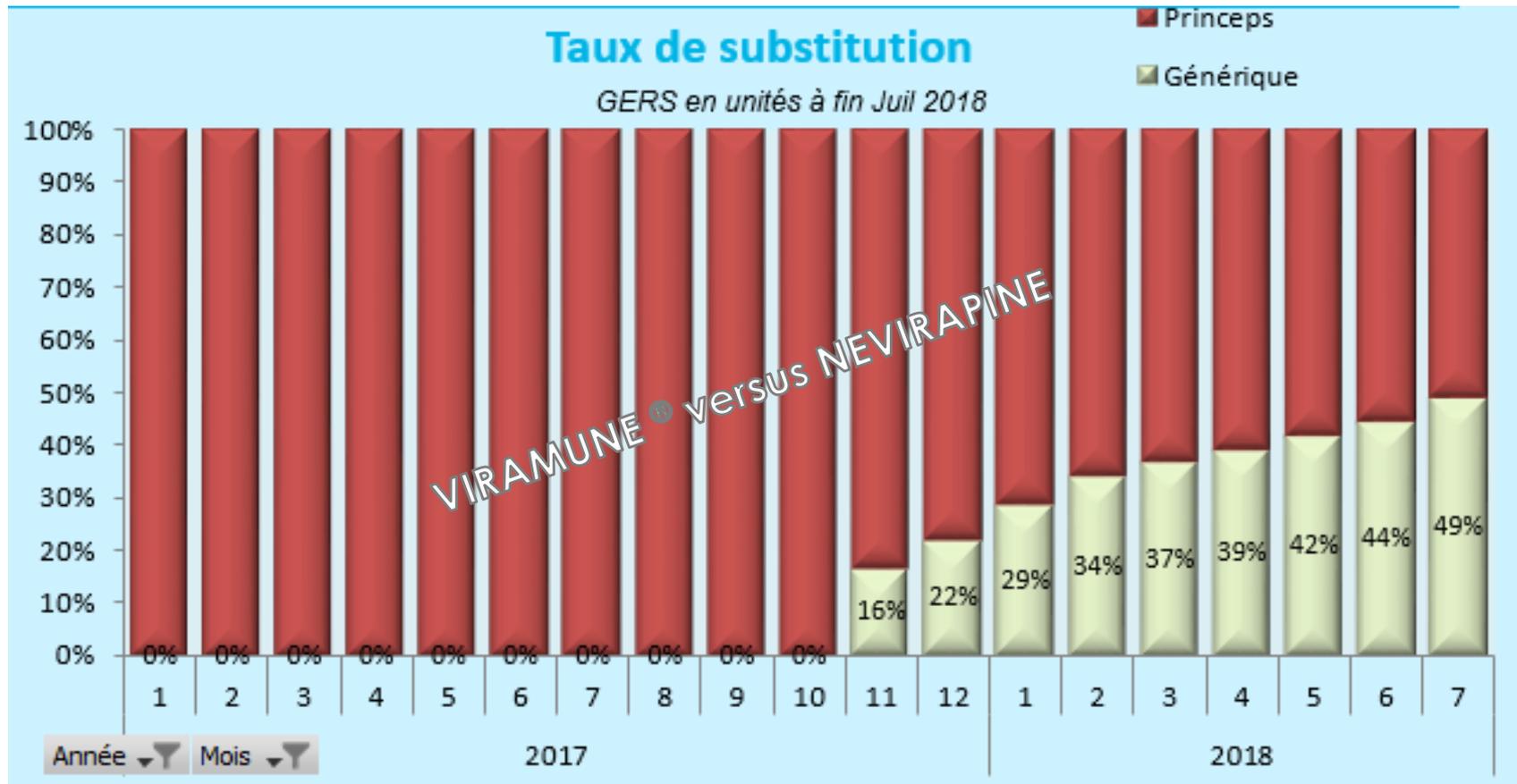
Truvada® → TDF/FTC



Kivexa[®] → ABC/3TC

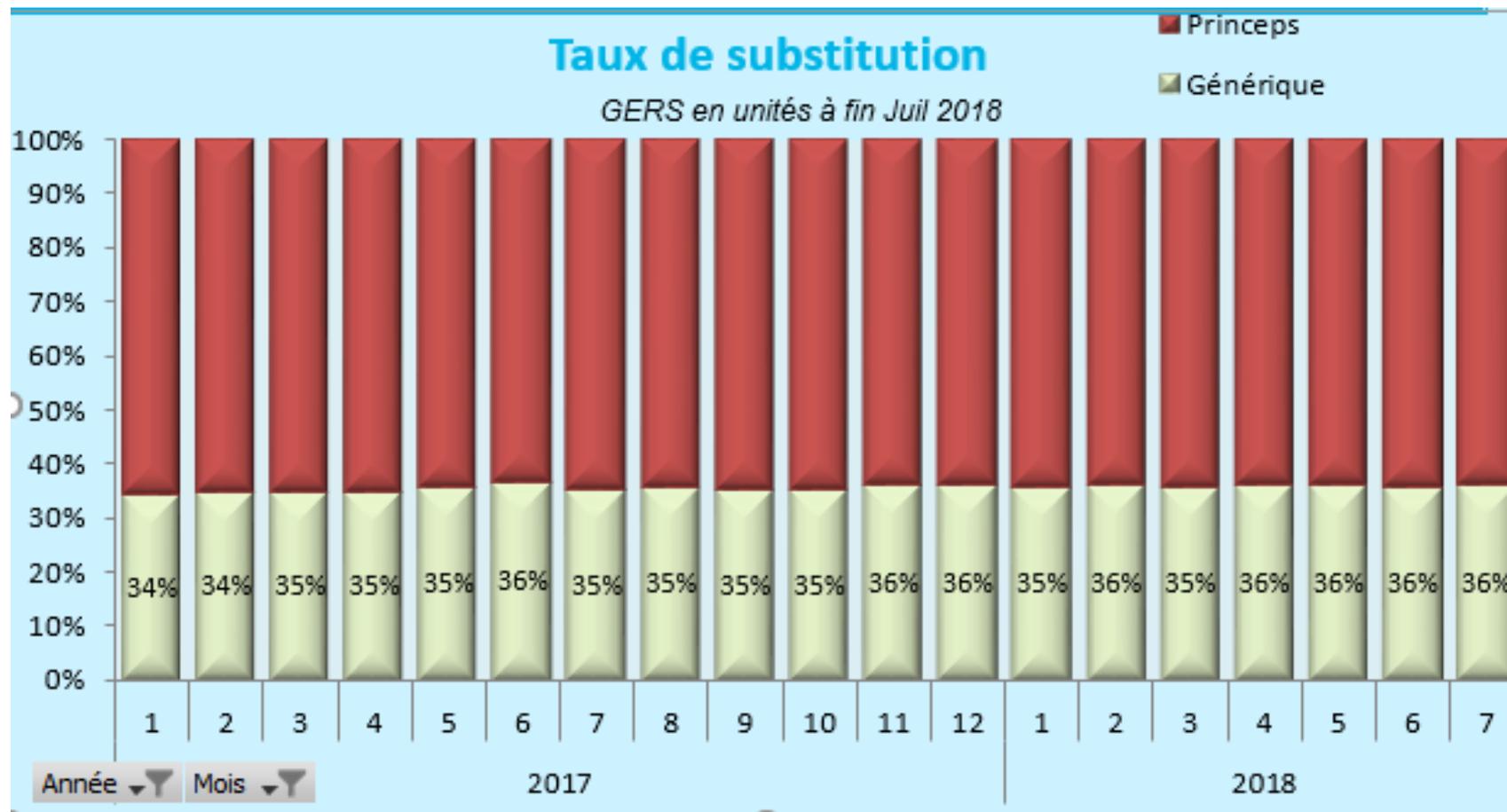


Même les vieilles molécules sont mal substituées !



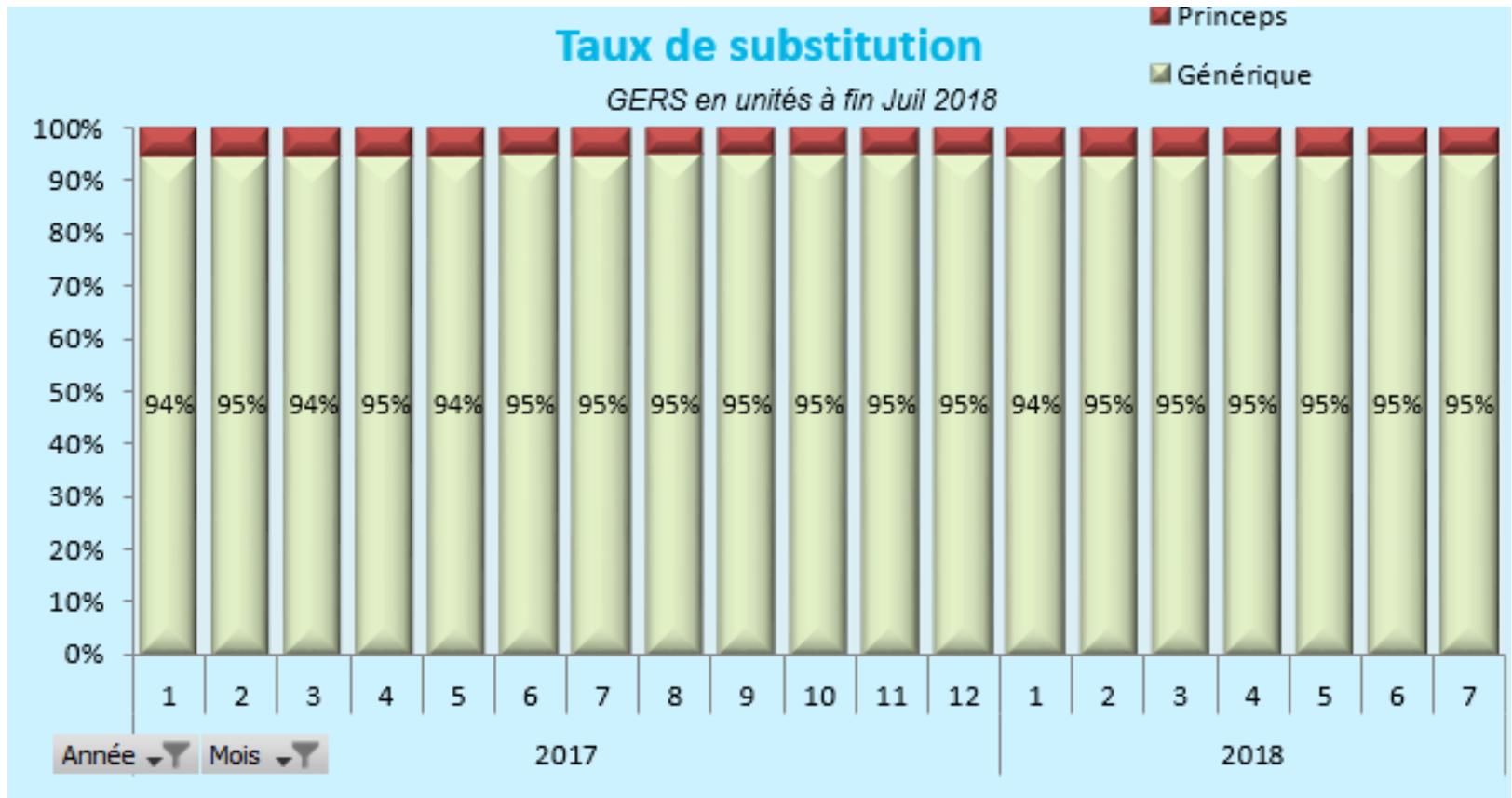
Cela fait bientôt 15 ans que la névirapine générique est massivement utilisée dans les PED, avec des succès > 90 % chez les patients observants !

Malheureusement les ARV ne sont pas les seules molécules à être mal substituées !



Lamotrigine (Lamictal®) : généré depuis 2006 !
(mais seulement 12 € par an de différence princeps/générique)

Mais on peut y arriver : exemple de l'amoxicilline/ac.-clav (2001)



Quelques obstacles

- L'entretien d'une confusion entre « générique » et « contrefaçon »
 - Sensible ++ pour les pays à ressources limitées
- L'attrait de la nouveauté
 - Si c'est neuf, c'est mieux
 - Attention, si c'est neuf
 - C'est plus cher
 - Je ne connais pas les effets secondaires long terme
 - Ce n'est pas forcément un meilleur service pour le patient
 - En 2018, le « beaucoup plus cher » contrebalance-t-il le « un peu mieux »
- Le changement itératif de packaging et de forme
 - Un vrai argument...



Attention aux fausses nouveautés : quelques exemples dans le domaine du VIH

- RezoIsta® (Darunavir + cobicistat) versus Prezista® + ritonavir
 - Arrivée du générique de darunavir en 2019...
- Isentress® 400 mg en deux prises versus Isentress 600 mg, 2 cps en une prise.
 - Arrivée du générique de raltégravir 400 rapidement... mais 600 beaucoup plus tard !
- Ténofovir alafénamide (TDF) versus Ténofovir disoproxyl (TAF)
 - Amélioration de la fonction rénale rénale : pas évident en l'absence d'IP
 - Amélioration de la densitométrie : mais quid de la différence de morbidité ?
 - Odefsey® versus Rilnivrine + TDF/FTC générique : 2000 €/patient et par an

Impact of Antiretroviral Drugs on Fracture Risk in HIV-Infected Individuals: A Case–Control Study Nested Within the French Hospital Database on HIV (FHDH-ANRS CO4)

Dominique Costagliola, PhD, Valérie Potard, MSc,*† Sylvie Lang, PhD,**‡ Sophie Abgrall, MD,*§ Claudine Divivier, MD,|| Hugues Fischer, MSc,¶ Véronique Joly, MD,# Jean-Marc Lacombe, MSc,*† Marc-Antoine Valantin, MD,*** Murielle Mary-Krause, PhD,* and Sylvie Rozenberg, MD,** on behalf of FHDH ANRS CO4*

Un élément clé : l'information

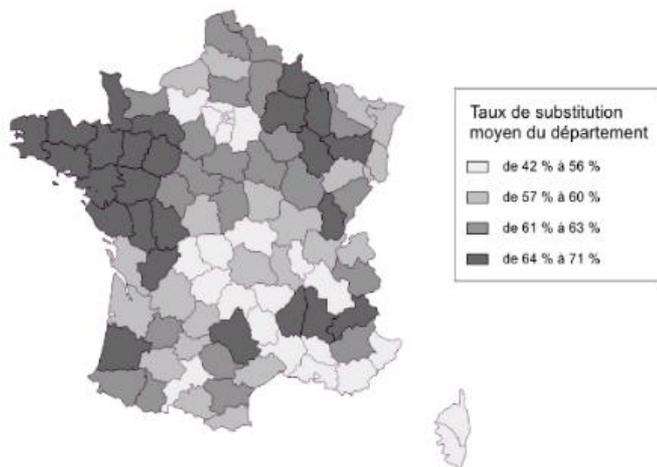
- Pas ou peu d'information sur l'arrivée des formes génériques
 - Pas de possibilité d'anticipation
 - Un « retard à l'allumage » coûteux
 - 6 mois de délais pour passer tous les Truvada® en TDF/FTC, quel est le coût pour l'assurance maladie ?



72 270 000 € !

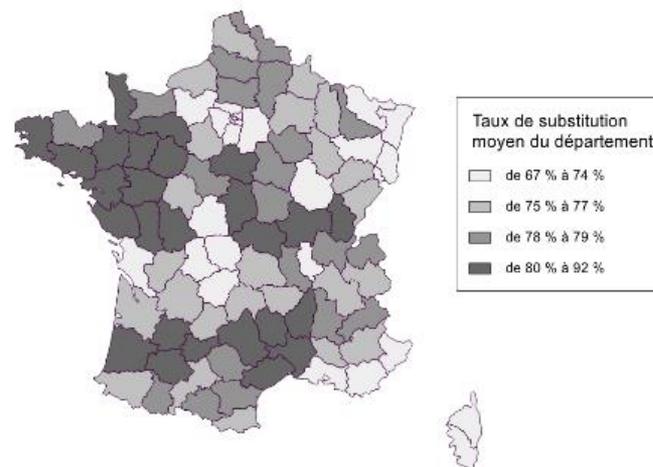
- Une diffusion inégale des génériques en France

Carte de la substitution en 2005



Avant

Carte de la substitution en 2011



Après

Mesure Tiers Payant contre génériques
(2006)

Source : E Nouguez, sciences Po – SFLS 2018

Conclusions

- Passage au générique : un gain majeur AUJOURD'HUI
 - Et demain il faudra que les prix baissent encore !
- Attention à l'attrait du « neuf »
- Présence d'une molécule ou d'une combinaison équivalente
 - Pas de bonne raison de ne pas substituer
 - Rôle majeur du médecin
- Passage d'un STR à deux comprimés par jour
 - Proposer
 - Expliquer / Argumenter
 - Ne pas culpabiliser...
 - Penser à déclarer les « effets 2nd des génériques » à la pharmacovigilance