

2013-2014

Thèse

Pour le

Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Rôle du pharmacien dans l'information et le conseil au patient lors de la délivrance de médicaments génériques

JUSTEAU Steffie

Née le 29 août 1988

Sous la direction de M. CLERE Nicolas

Membres du jury

VENIER Marie-Claire | Professeur en pharmacotechnie

CLERE Nicolas | Maître de conférences en pharmacologie

DILE Nathalie | Pharmacien

LEVU Dominique | Pharmacien



Soutenue publiquement le :
16 décembre 2013

**UFR SCIENCES
PHARMACEUTIQUES
ET INGÉNIERIE
DE LA SANTÉ**

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussignée Steffie JUSTEAU
déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une
partie d'un document publiés sur toutes formes de support, y compris l'internet,
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées
pour écrire ce rapport.

signé par l'étudiante le **21/11/2013**

Année Universitaire 2013-2014

Liste des enseignants

Département Pharmacie

PROFESSEURS

	<i>Disciplines</i>
BENOIT Jean-Pierre	Pharmacotechnie - Biopharmacie
DUVAL Olivier	Chimie Thérapeutique
JARDEL Alain	Physiologie
LAGARCE Frédéric	Pharmacotechnie-Biopharmacie
MARCHAIS Véronique	Bactériologie - Virologie
PASSIRANI Catherine	Chimie générale – Chimie analytique
RICHOMME Pascal	Pharmacognosie
ROBERT Raymond	Parasitologie et Mycologie médicale
SAULNIER Patrick	Biophysique pharmaceutique et biostatistiques
SERAPHIN Denis	Chimie Organique
VENIER Marie-Claire	Pharmacotechnie - Biopharmacie

PAST

	<i>Disciplines</i>
BRUNA Étienne	Industrie

MAITRES DE CONFERENCES

	<i>Disciplines</i>
ANNAIX Véronique	Biochimie Générale et Clinique
BAGLIN Isabelle	Pharmaco - Chimie
BASTIAT Guillaume	Biophysique – biostatistiques -Rhéologie
BENOIT Jacqueline	Pharmacologie et Pharmacocinétique
CLERE Nicolas	Physiologie - Pharmacologie
CORVEZ Pol	Communication - Sémiologie
DERBRÉ Séverine	Pharmacognosie-
ÉVEILLARD Matthieu	Bactériologie - Virologie
FAURE Sébastien	Pharmacologie Physiologie
FLEURY Maxime	Immunologie
GUILLET David	Chimie Analytique

MAITRES DE CONFERENCES**Disciplines**

HELESBEUX Jean-Jacques	Chimie Organique
LANDREAU Anne	Botanique
LARCHER Gérald	Biochimie
MALLET Marie-Sabine	Chimie Analytique et Bromatologie
MAROT Agnès	Parasitologie et Mycologie médicale
PECH Brigitte	Pharmacotechnie
ROGER Émilie	Pharmacotechnie
SCHINKOVITZ Andréas	Pharmacognosie
TRICAUD Anne	Biologie Cellulaire

A.H.U.**Disciplines**

SPIESSER-ROBELET Laurence	Pharmacie clinique et Éducation Thérapeutique
---------------------------	---

**PRCE (Professeurs certifiés
affectés dans l'enseignement
supérieur)****Disciplines**

GENARD Nicole	Anglais
---------------	---------

**ATER (Assistants Enseignement
Supérieur et Recherche).****Disciplines**

DESHAYES Caroline	Bactériologie
PACE Stéphanie	Biophysique - Biostatistiques

Liste des enseignants

Département ISSBA

PROFESSEURS

BOURY Franck	Biophysique
CALENDA Alphonse	Biologie Moléculaire - Biotechnologie
MAHAZA Chetaou	Bactériologie - Virologie
MAURAS Geneviève	Biologie Cellulaire

MAITRES DE CONFERENCES

BATAILLE Nelly	Biologie Cellulaire et Moléculaire
BILLAUD Sandrine	Immunologie - Parasitologie
CALVIGNAC Brice	Génie des procédés bioindustries
DUBREUIL Véronique	Chimie Analytique
GIRAUD Sandrine	Biologie moléculaire et cellulaire
MILTGEN-LANCELOT Caroline	Management, gestion des organisations de santé
OGER Jean-Michel	Chimie
RICHOMME Anne-Marie	Valorisation des substances naturelles

PRAG (Professeurs Agrégés)

HANOTTE Caroline	Economie – Gestion
ROUX Martine	Espagnol

PRCE

(Professeurs certifiés affectés dans l'enseignement supérieur)

LECOMTE Stéphane	Anglais
MEENTS Ulrike	Allemand

PAST

DIDIER Alain	Systèmes d'information santé
BERGER Virginie	Sûreté de fonctionnement des études cliniques
BLOUIN Laurence	Management des structures des soins
DELOUIS Anne-Laure	Prévention des risques et sécurité
MASSOT Odile	Prévention des risques, ingénierie bâtiment
MATHIEU Éric	Ingénierie de projets dans les domaines de santé

POURIAS Marie-Annick
VERBORG Soisik

Projets professionnels – Formation continue
Management - Qualité

REMERCIEMENTS

Au président du jury

Madame Marie-Claire VENIER

Professeur en pharmacotechnie

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Au directeur de thèse

Monsieur Nicolas CLERE

Maître de conférences en pharmacologie

Pour votre disponibilité, vos conseils et encouragements.

Veillez recevoir ici le témoignage de ma profonde reconnaissance.

Aux membres du jury

Madame Nathalie DILE

Pharmacien d'officine

Pour avoir accepté de participer au jury de cette thèse et m'avoir accueillie lors de mes premiers stages en officine.

Veillez recevoir ici l'expression de mes plus sincères remerciements

Monsieur Dominique LEVU

Pharmacien d'officine

Pour avoir accepté d'être membre du jury de cette thèse.

A mes camarades de promotion

Pour leur participation lors de la réalisation de l'enquête

A mes amis et plus particulièrement Céline, Charline et Isabelle

A ma famille

Considérez ce travail comme l'expression de ma profonde affection.

SOMMAIRE

Remerciements	7
Sommaire	9
Liste des figures et des tableaux	13
Liste des abréviations	15
Introduction	16
A - Présentation du générique	18
1. Pharmacologie	19
1.1. Le générique	19
1.1.1. Définition	19
1.1.2. Dénomination du générique.....	21
1.1.3. Autorisation de mise sur le marché	22
1.1.4. Répertoire des génériques	24
1.1.5. Les laboratoires génériqueurs	25
1.1.6. Prix du médicament générique.....	26
1.2. Les excipients.....	30
1.2.1. Définition et rôles.....	30
1.2.2. Excipients à effets notoires.....	30
2. Galénique	32
2.1. Biodisponibilité	32
2.1.1. Définition de la biodisponibilité	32
2.1.2. Biodisponibilité absolue et biodisponibilité relative.....	32
2.1.3. Caractéristiques de la biodisponibilité	33
2.2. Définition de la bioéquivalence	34
2.3. Etude de bioéquivalence	35
2.3.1. Etude des biodisponibilités.....	35

2.3.2. Etude de la pharmacodynamie	39
2.3.3. Essais cliniques ¹⁸	40
2.3.4. Dissolution in vitro ¹³	40
2.4. Exonérations des études de bioéquivalence	40
3. Historique juridique	42
3.1. Ordonnance du 24 avril 1996	42
3.2. Droit de substitution	42
3.2.1. Principe	42
3.2.2. Conditions d'application	43
3.2.3. Conséquences	44
3.3. Des CAPI à la convention médicale	46
3.3.1. Définition et principe des CAPI	46
3.3.2. Résultats des CAPI	46
3.3.3. La convention médicale	47
4. Politique d'incitation	48
4.1. Tarif forfaitaire de responsabilité	48
4.1.1. Principe	48
4.1.2. Conséquences	48
4.2. Tiers payant contre génériques	49
4.2.1. Principe	49
4.2.2. Conséquences	50
4.3. Campagnes de promotion des génériques	52
4.3.1. Campagne de 2003	52
4.3.2. Campagne de 2013	53
4.4. Economies de la santé	53
5. Le générique dans les autres pays	55
B - Enquête	57

1. Introduction et contexte	58
1.1. Efficacité	58
1.2. Sécurité.....	58
1.3. Economique	59
1.4. Recommandations	59
1.5. Relation de confiance dans les génériques	59
2. Matériel et méthodes	61
2.1. Echantillon	61
2.2. Questionnaire	62
2.3. Modalités de notation.....	66
2.4. Critères d'exclusion.....	66
3. Résultats.....	68
3.1. Question 1 : sexe du patient.....	68
3.2. Question 2 : âge du patient	68
3.3. Question 3 : suivez-vous un traitement au long cours ?.....	69
3.4. Question 4 : sur votre ordonnance la mention « non substituable » apparait- elle ?	70
3.5. Question 5 : avez-vous l'habitude de prendre des médicaments génériques ?	70
3.6. Question 6 : avez-vous déjà demandé à votre médecin de ne pas vous prescrire de médicaments génériques ?	71
3.7. Question 7 : votre médecin vous a-t-il déjà déconseillé de prendre un générique ?	72
3.8. Question 8 : avant la création du dispositif tiers payant contre génériques, vous arrivait-il de refuser un médicament générique ?	73
3.9. Question 9 : quelle est la principale raison pour laquelle il vous arrive de refuser un générique ?.....	74
3.10. Question 10 : quelle est la principale raison pour laquelle vous ne refusez jamais un générique ?.....	75
3.11. Question 11 : êtes-vous favorables au dispositif tiers payant contre génériques ?	76
3.12. Question 12 : dans le cas où vous ne souhaiteriez pas de génériques, le dispositif tiers payant contre génériques est-il dissuasif ?	78
3.13. Question 13 : le dispositif tiers payant contre génériques vous a-t-il permis de changer d'opinion sur le générique ?	80
4. Discussion	82

4.1. Efficacité	83
4.2. Effets secondaires	84
4.3. Caractères organoleptiques	85
5. Conclusion	87
C - Les solutions possibles.....	88
Introduction	89
1. Les solutions apportées par l'état	90
1.1. Vers les patients.....	90
1.2. Vers les prescripteurs.....	90
1.2.1. Prescription en DCI.....	90
1.2.2. Justification de la mention « non substituable ».....	91
1.3. Vers les industriels	92
2. Les solutions apportées par les laboratoires génériques	93
2.1. Communiquer	93
2.2. Rendre l'aspect des médicaments génériques le plus proche possible du princeps	93
3. Les solutions apportées par le pharmacien d'officine	95
3.1. Continuité dans la délivrance du générique du même laboratoire	95
3.2. Notification aux centres de pharmacovigilances.....	96
3.3. Dossier pharmaceutique	97
3.4. Laboratoires auto-généricheurs.....	98
3.5. Elaboration d'une plaquette d'information	99
Conclusion.....	102
Annexes.....	104
Annexe 1 : Liste des molécules visées pour l'efficience de la substitution	104
Annexe 2: Liste des molécules visées pour la continuité de la délivrance de médicaments génériques chez les patients de plus de 75 ans ⁵⁴	106
Bibliographie	107

LISTE DES FIGURES ET DES TABLEAUX

Figure 1 : Cycle de vie du médicament.....	24
Figure 2 : Allure d'une courbe de biodisponibilité	33
Figure 3 : Bioéquivalence.....	34
Figure 4 : Concentrations plasmatiques de l'acéclofénac (princeps et générique) en fonction du temps ¹⁷	38
Figure 5 : Paramètres pharmacocinétiques de l'étude de bioéquivalence entre deux formulations d'acéclofénac ¹⁷	38
Figure 6 : Résultats statistiques de l'étude de bioéquivalence ¹⁷	39
Figure 7 : Taux de substitution entre 2009 et 2012 ²⁹	52
Figure 8 : Slogans de la campagne de 2013.....	53
Figure 9 : Département de l'officine	61
Figure 10 : Sexe des patients	68
Figure 11 : Âge des patients.....	69
Figure 12 : Prise d'un traitement au long cours.....	69
Figure 13 : Présence de la mention non substituable	70
Figure 14 : Patients ayant l'habitude de prendre des médicaments génériques.....	71
Figure 15 : Patients ayant demandé à leur médecin de ne pas leur prescrire de génériques .	72
Figure 16 : Patients dont le médecin a déconseillé un générique	73
Figure 17 : Patients ayant refusé un générique avant le dispositif tiers payant contre génériques.....	74

Figure 18 : Raisons du refus du générique	75
Figure 19 : Raisons de l'acceptation du générique	76
Figure 20 : Patients favorables au dispositif tiers payant contre génériques	77
Figure 21 : Patients refusant toujours ou parfois le générique favorables au dispositif tiers payant contre génériques.....	77
Figure 22 : Patients ne refusant jamais le générique favorables au dispositif tiers payant contre génériques	78
Figure 23 : Patients trouvant le dispositif tiers payant contre génériques dissuasif.....	79
Figure 24 : Patients refusant toujours ou parfois le générique trouvant le dispositif dissuasif	79
Figure 25 : Patients ne refusant jamais le générique, trouvant le dispositif dissuasif	80
Figure 26 : Patients ayant changé d'opinion sur le générique depuis le dispositif tiers payant contre génériques	81
Figure 27 : Recto de la plaquette d'information	100
Figure 28 : Verso de la plaquette d'information	101
Tableau 1 : Les différents types de génériques	21
Tableau 2 : Comparaison des politiques du générique dans différents pays.....	55
Tableau 3 : Type d'officine.....	62

LISTE DES ABREVIATIONS

AMM :	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM :	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ASC :	Aire Sous la Courbe
ASMR :	Amélioration du Service Médical Rendu
CAPI :	Contrats d'Amélioration des Pratiques Individuelles
CCP :	Certificat Complémentaire de Protection
CEPS :	Comité Economique des Produits de Santé
C_{max} :	Concentration plasmatique Maximale
CNAM :	Caisse Nationale d'Assurance Maladie
CPAM :	Caisse Primaire d'Assurance Maladie
CRPV :	Centre Régional de PharmacoVigilance
DCI :	Dénomination Commune Internationale
DP :	Dossier Pharmaceutique
EEN :	Excipients à Effet Notoire
EMA :	European Medicines Agency
HAS :	Haute Autorité de Santé
IMC :	Indice de Masse Corporelle
LEEM :	Les Entreprises du Médicament
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
PFHT :	Prix Fabrikant Hors Taxe
SMR :	Service Médical Rendu
TFR :	Tarif Forfaitaire de Responsabilité
UNCAM :	Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie

INTRODUCTION

Face au déficit grandissant de la Sécurité Sociale, l'Etat n'a eu de cesse de mettre en place des mesures économiques. L'une des révolutions principales dans le domaine de la santé est la création, en 1996, du statut de médicament générique. Celui-ci n'a pris son envol qu'en 1999 grâce au droit de substitution accordé aux pharmaciens.

L'importance du générique n'a cessé d'augmenter jusqu'à la mise en place, en juin 2012, du dispositif « Tiers payant contre génériques ».

Pourtant, malgré toutes ces dispositions, le générique souffre encore d'une réputation de médicament à bas coût et de moindre qualité relayée par les médias, en quête d'un scandale sanitaire de grande ampleur. Le cas du Furosémide TEVA de Juin 2013 en est un parfait exemple.

Après avoir mis en évidence les principales réticences des patients vis-à-vis du médicament générique, ce mémoire s'attachera à proposer au pharmacien d'officine quelques clés pouvant lui permettre de favoriser la délivrance de médicaments génériques au comptoir via une meilleure information du patient.

Dans la première partie, nous évoquerons les différentes caractéristiques du médicament générique : pharmacologique, galénique. Nous reviendrons sur la notion de bioéquivalence, à la base de l'existence du médicament générique, puis sur la création du médicament générique et des différentes politiques qui ont été mises en place afin d'assurer son développement. Enfin, nous ferons un petit tour du monde pour voir comment nos voisins étrangers ont mis en place le générique et quels en ont été les résultats.

La deuxième partie de ce mémoire est consacrée à l'enquête réalisée auprès des patients lors du mois de février 2013. Nous verrons quelles sont les raisons du refus ou de l'acceptation du générique et quelles sont les premières répercussions du dispositif « Tiers payant contre génériques » mis en place en juin 2012.

Enfin, dans une troisième partie nous verrons les différentes solutions qui peuvent être envisagées afin de favoriser le développement du médicament générique en France. Plusieurs

acteurs peuvent être mobilisés : l'état, l'industrie pharmaceutique, le pharmacien. Nous évoquerons plus précisément le rôle de ce dernier pour aboutir à l'élaboration d'une plaquette d'information destinée au patient.

A - PRESENTATION DU GENERIQUE

1. PHARMACOLOGIE

1.1. Le générique

1.1.1. Définition

Le médicament générique est défini par l'article L. 5121-1 alinéa 5 du code de la santé publique.

Ainsi, on entend par « *spécialité générique d'une spécialité de référence, celle qui a la même **composition qualitative et quantitative** en principes actifs, la **même forme pharmaceutique** et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées [...] Les différentes formes pharmaceutiques orales à libération immédiate sont considérées comme une même forme pharmaceutique. De même les différents sels, esters, éthers, isomères, mélanges d'isomères, complexes ou dérivés d'un principe actif sont regardés comme ayant la même composition qualitative en principe actif, sauf s'ils présentent des propriétés sensiblement différentes au regard de la sécurité ou de l'efficacité* »¹

1.1.1.1. Composition qualitative

Dans une spécialité, le principe actif peut se trouver sous forme de sel. Celui-ci n'intervient pas dans l'action pharmacologique du médicament, il permet juste la solubilisation du principe actif. Ainsi, la modification du type de sel utilisé n'aura pas de conséquences sur l'action thérapeutique du principe actif. C'est pour cela que le médicament générique n'a pas l'obligation de comporter le même sel que le médicament princeps.

On peut notamment citer l'exemple du clopidogrel. Dans Plavix®, le clopidogrel se trouve sous forme d'hydrogénosulfate. Cependant, le groupe générique du clopidogrel comporte trois formes différentes de sels : l'hydrogénosulfate, le bésilate et le chlorhydrate.

1.1.1.2. Composition quantitative

La quantité de principe actif présent dans un médicament générique doit être la même que dans le princeps. Le dosage en principe actif ne peut être différent du princeps dont le brevet est tombé dans le domaine public.

1.1.1.3. Même forme pharmaceutique

Le médicament générique doit avoir la même forme pharmaceutique que le princeps. Cependant, il existe une exception définie par le Code de la Santé Publique. Il s'agit des formes orales à libération immédiate. Ainsi les comprimés, les comprimés oro-dispersibles, les comprimés sécables, les gélules sont considérés comme une seule et unique forme pharmaceutique. De ce fait, un princeps conditionné sous forme de comprimé pourra être substitué par un médicament générique présenté en gélule.

1.1.1.4. Les différents types de génériques

Face à la définition du médicament générique, on constate que l'industriel aura le choix dans la formulation du générique. Il peut être strictement identique au princeps ou s'en éloigner en modifiant, soit la forme galénique, soit la composition en excipients. Voici un tableau résumant les différents types de médicaments génériques existants :

Tableau 1 : Les différents types de génériques ²

Strictement identique au princeps (auto-génériques) **Copie (auto-copie)** **- Essentiellement similaire** **Assimilable**

Principe actif	Identique	Identique	Identique	Sous une autre forme chimique
Dosage	Identique	Identique	Identique	Identique
Forme galénique	Identique	Identique	Identique	Différente
Excipients	Identiques	Identiques	Différents	Différents
Autres	Fabrication sur la même chaîne de fabrication			

1.1.2. Dénomination du générique

Lors de sa mise sur le marché, une nouvelle molécule est dénommée selon un nom fantaisiste choisi par le laboratoire qui la commercialise. Ce nom peut être plus ou moins proche du nom de la molécule (ex : Amlor[®] amlodipine). Il peut également avoir un suffixe commun avec les autres molécules de la même indication (ex : Tahor[®], Elisor[®], Crestor[®], toutes des statines utilisées dans l'hypercholestérolémie). Mais il n'existe pas de règle spécifique.

La loi L 162-17-1 du Code de la Sécurité Sociale définit deux possibilités de dénomination d'un médicament générique :³

Tout d'abord, le médicament générique peut être appelé par sa Dénomination Commune Internationale. Il s'agit du nom de la molécule choisi lors de sa découverte. Cette DCI permet

à chacun d'identifier la molécule quand plusieurs noms différents de princeps sont commercialisés dans le monde.

La deuxième manière de dénommer un générique est d'ajouter après un nom de fantaisie le suffixe Gé.

Ainsi, pour le bisoprolol, commercialisé sous le nom Cardensiel® dans l'insuffisance cardiaque, il existe plusieurs génériques, Bisoprolol et Bisoce Gé®.

1.1.3. Autorisation de mise sur le marché

Comme tout produit industriel, le médicament est protégé afin de garantir à l'exploitant une exclusivité commerciale.

Dès la découverte de la molécule, le fabricant a tout intérêt à déposer un brevet. Il s'agit d'un titre juridique délivré sur un objet, en l'occurrence la nouvelle molécule, sur un espace donné et sur un temps donné. Le brevet va être valable pendant vingt ans à compter de la date du dépôt de sa demande.

Une fois le brevet obtenu, l'exploitant doit encore effectuer des recherches et des essais cliniques sur la molécule afin de compléter le dossier d'AMM.

La directive européenne 65/65/CEE indique les renseignements à fournir afin d'obtenir une AMM⁴. Le dossier de demande d'AMM doit donc contenir les informations suivantes :

- Le nom et le domicile du siège social
- La dénomination du médicament
- La composition qualitative et quantitative
- La description du mode de préparation
- Les indications thérapeutiques, les contre-indications et les effets secondaires
- Les posologies, les formes pharmaceutiques
- Les méthodes de contrôle

En plus de ces informations, l'exploitant doit fournir les résultats des essais physico-chimiques, biologiques ou microbiologiques, pharmacologiques et toxicologiques ainsi que ceux des essais cliniques. Une fois le dossier complet, l'exploitant dépose sa demande d'AMM, en moyenne une dizaine d'années après l'obtention du brevet.

Pendant cette période, le fabricant n'est pas prêt à commercialiser sa molécule, il aura donc moins de vingt ans pour profiter de l'exclusivité induite par le brevet. De ce fait, le Certificat Complémentaire de Protection a été mis en place. Il permet de rajouter jusqu'à cinq ans d'exclusivité au princeps sans dépasser quinze ans d'exclusivité après l'obtention de la première AMM. Cela permet donc de prolonger la période d'exclusivité du princeps et ainsi retarder l'arrivée des médicaments génériques.

Après obtention de l'AMM, les données du dossier sont protégées pendant dix ans. Cela signifie qu'aucun générique ne pourra être commercialisé avant les dix ans suivant l'obtention de l'AMM.⁵ Cependant, le laboratoire génériqueur peut avoir accès aux données du dossier d'AMM huit ans après son obtention.

Comme pour tout médicament, le laboratoire génériqueur doit donc déposer un dossier d'AMM en vue d'obtenir la commercialisation de son générique. Ce dossier doit répondre aux mêmes exigences que toute autre molécule. Cependant, le demandeur d'AMM peut être exonéré des essais pharmacologiques, toxicologiques et cliniques « *s'il peut démontrer [...] que la spécialité pharmaceutique est essentiellement similaire* »¹. En revanche, si l'usage thérapeutique, la voie d'administration ou le dosage diffèrent, ces essais sont indispensables.

Lorsque le laboratoire génériqueur dépose le dossier de demande d'AMM il se doit d'en informer le laboratoire titulaire des droits de la propriété intellectuelle.

Le laboratoire génériqueur peut obtenir son AMM avant l'expiration des droits de la propriété intellectuelle. Cependant le générique ne pourra pas être commercialisé avant l'expiration de ceux-ci. Dès l'obtention de l'AMM, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé doit informer le titulaire des droits qu'il a autorisé la mise sur le marché de génériques de sa spécialité de référence.

La figure suivante résume les différentes étapes que doivent suivre les molécules, de leur découverte à leur commercialisation.

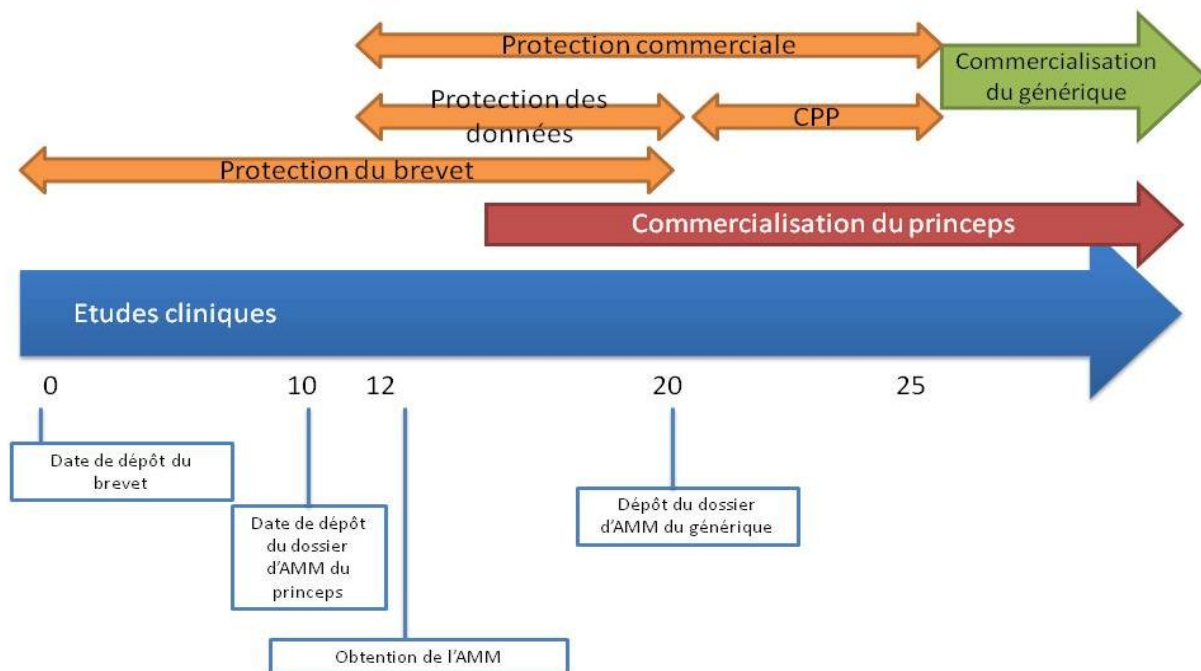


Figure 1 : Cycle de vie du médicament

1.1.4. Répertoire des génériques

La spécialité générique est inscrite automatiquement dans le répertoire des génériques dans un délai de soixante jours après l'obtention de l'AMM.

Dès son inscription au répertoire, le médicament générique est classé dans un « groupe générique ». Ce groupe inclut le principeps ainsi que tous les médicaments génériques autorisés. Pour chaque spécialité sont détaillés les différents dosages et voies d'administration qui existent ainsi que les éventuels excipients à effet notoire.

Le répertoire des génériques est régulièrement mis à jour par l'ANSM et est consultable sur le site internet de l'ANSM.

C'est à partir de ce répertoire que le pharmacien peut ou non délivrer un médicament générique. En effet, la substitution d'un princeps par un générique ne peut se faire que si celui-ci est inscrit au répertoire⁵.

1.1.5. Les laboratoires génériqueurs

Certains laboratoires pharmaceutiques se sont spécialisés dans la production de médicaments génériques. On peut citer parmi les principaux les laboratoires Teva, Mylan, Ratio-pharm.

En France, depuis 2002, une dizaine de laboratoires se sont réunis dans une association nommée GEMME. Leur but est de « *valoriser l'intérêt médical, économique, social, industriel et politique du médicament générique* »⁶. Lorsque des rapports sont publiés (Académie de Médecine en mars 2012) ou des problèmes spécifiques au médicament générique sont soulevés (exemple du furosémide TEVA en juin 2013), le GEMME répond aux différentes interrogations. De plus, il propose des solutions ainsi que des campagnes de promotions.

De plus en plus de laboratoires possèdent un laboratoire générique. Par exemple, le groupe Sanofi-Aventis commercialise ses auto génériques via la marque Zentiva®.

Ainsi, pour ces auto génériques le princeps et le générique sont fabriqués sur la même chaîne de fabrication. La forme pharmaceutique, les excipients et les caractères organoleptiques sont donc les mêmes. Seuls les conditionnements primaires et secondaires peuvent différer.

Plavix® des laboratoires Sanofi est ainsi disponible dans la gamme Zentiva, filiale du groupe Sanofi Aventis.

1.1.6. Prix du médicament générique

1.1.6.1. Fixation du prix d'un médicament

Tout d'abord, il faut différencier les médicaments remboursables et les médicaments non remboursables. En effet, en France le prix des médicaments non remboursables est libre. En revanche, en ce qui concerne les médicaments remboursables, leurs prix est fixe et négocié.

Après l'obtention de l'AMM, le laboratoire exploitant fait ou non une demande de remboursement.

Si celle-ci est déposée, c'est la Commission de Transparence qui va évaluer le dossier. La Commission de Transparence fait partie de la Haute Autorité de Santé. Son but est de décider si le médicament va être inscrit sur la liste des médicaments remboursables. Pour cela elle dispose de deux indicateurs.

- Le Service Médical Rendu

Le Service Médical Rendu va évaluer plusieurs critères permettant de conclure sur le caractère remboursable du médicament. La Commission de Transparence va ainsi évaluer^{7,8} :

- La gravité de la pathologie

Afin d'évaluer la gravité de la pathologie, la Commission de Transparence prendra en compte la mortalité en l'absence de traitement, l'apparition d'handicaps ou à l'inverse l'absence de conséquences graves pour la santé.

- L'efficacité du médicament dans son indication

Ce critère est évalué grâce aux essais cliniques réalisés lors du dossier d'AMM.

- Les effets indésirables

Dans le cas d'une nouvelle molécule, la Commission de Transparence se basera sur les effets indésirables fréquemment rencontrés lors des essais cliniques. En revanche, lors d'une réévaluation éventuelle, les données de pharmacovigilances pourront être utilisées.

- La place dans la stratégie thérapeutique par rapport aux autres possibilités thérapeutiques existantes

Cela est évalué en fonction des recommandations thérapeutiques en place au moment de l'évaluation.

- L'intérêt pour la santé publique

Le traitement doit apporter un bénéfice pour l'individu mais également pour la société. Cela peut se mesurer par la diminution de morbidité ou de mortalité.

Après évaluation de ces différents indicateurs, la Commission de Transparence classe les molécules selon quatre niveaux :

- SMR important : remboursement à 65%
- SMR modéré : remboursement à 30%
- SMR faible : remboursement à 15%
- SMR insuffisant : pas d'inscription à la liste des médicaments remboursables

- L'Amélioration du Service Médical Rendu

L'ASMR permet d'évaluer l'intérêt d'une nouvelle molécule par rapport aux autres thérapeutiques disponibles sur le marché. La Commission de Transparence comparera leurs profils d'efficacité et d'effets indésirables. Il existe cinq niveaux d'ASMR :

- ASMR I : progrès majeur
- ASMR II : progrès important
- ASMR III : progrès modéré
- ASMR IV : progrès mineur
- ASMR V : absence de progrès

Une fois le SMR et l'ASMR évalués, le Comité Economique des Produits de Santé va fixer le prix du médicament. Cela va se faire par convention comme prévu par l'article L 162-16-4 du

Code de la Sécurité Sociale⁹. Le CEPS va tenir compte de l'ASMR, des résultats médicaux-économiques, des prix des médicaments à mêmes visées thérapeutiques, du volume de vente prévu ou constaté ainsi que des conditions réelles ou prévisibles d'utilisation du médicament.

Ensuite, le CEPS va négocier le prix du médicament avec le laboratoire exploitant. Ceci se fait grâce aux accords cadres mis en place depuis 1994. Ces accords se font entre le CEPS et Les Entreprises du Médicaments. Le dernier accord-cadre date du 5 décembre 2012. Il a une validité de trois ans, de 2013 à fin 2015. Jusqu'ici ils ont permis aux laboratoires d'être sûrs que le prix du médicament en France ne soit pas inférieur au prix le plus bas dans quatre pays européens (Espagne, Allemagne, Italie et Royaume Uni).

Une fois le prix du médicament fixé, l'UNCAM inscrit le médicament sur la liste des spécialités remboursables. Elle fixe également le taux de prise en charge. C'est ensuite au Ministre de la Santé d'accepter ou de refuser ces conditions et de les publier au Journal Officiel.

1.1.6.2. Fixation du prix du médicament générique

Le but du médicament générique est de permettre de faire des économies de santé. La fixation de son prix est donc étroitement suivie.

Dès lors que le médicament générique a prouvé sa bioéquivalence par des études de biodisponibilités, il n'est pas nécessaire que la Commission de Transparence étudie la demande de remboursement. Il est d'usage d'attribuer une ASMR de niveau V au médicament générique. Le médicament générique, par définition, n'apporte aucune amélioration du service médical rendu par rapport au princeps. De ce fait, il ne sera inscrit sur la liste des médicaments remboursables que s'il apporte des économies sur le coût du traitement.

Le prix d'un médicament générique est fixé par rapport au prix du médicament princeps hors taxe. Cela se fait en pourcentage et celui-ci a été modifié à plusieurs reprises :

- Janvier 2002 : le prix du générique correspondait à une décote de 30% du prix du princeps hors taxe
- Janvier 2006 : décote de 40%

- Janvier 2009 : décote de 50%
- Janvier 2010 : décote de 55%
- Janvier 2012 : décote de 60%

Aujourd'hui, la rémunération du pharmacien est majoritairement liée au prix du médicament. Ainsi, une diminution des prix entraîne une diminution de la rémunération.

1.1.6.3. Marges du pharmacien

Le prix du médicament générique est donc, lors de sa commercialisation, moins cher que le princeps. Or, la marge du pharmacien est en grande partie proportionnelle au prix du médicament. On voit donc que dans ces conditions, le pharmacien n'aurait eu aucun intérêt financier à privilégier la délivrance de médicaments génériques.

Ainsi, pour développer la substitution il a été mis en place à partir du 28 avril 1999 la marge incitative, le pharmacien touche la même marge, en valeur, pour le médicament générique que pour le médicament princeps.

De plus, avant le 1^{er} janvier 2007, il existait des « marges arrière ». C'est-à-dire que lorsque le pharmacien achetait les médicaments génériques directement au laboratoire il touchait 10,74% de remise légale, à laquelle pouvait s'ajouter 15% de plafond de marges arrière.

Cependant, la loi Chatel du 3 janvier 2008 a supprimé ces marges arrière. Désormais, la remise légale sur les génériques ne peut excéder 17% du PFHT. Toutefois, de nombreux laboratoires génériqueurs utilisent d'autres moyens pour augmenter les remises, il s'agit généralement de prestations de services de type questionnaire téléphonique ou remise de brochures aux patients. Ce type de remise reste légal si le pharmacien a, en effet, rendu un service au laboratoire. Cependant, les montants sont souvent disproportionnés. L'état s'est récemment intéressé à ce sujet dans le projet de loi de financement de la sécurité sociale 2014¹⁰ en souhaitant plus de transparence sur ces remises. Pour les pharmaciens, sans ces remises de nombreuses officines ne pourraient pas survivre financièrement¹¹.

1.2. Les excipients

1.2.1. Définition et rôles

Un excipient est une substance sans activité thérapeutique et supposée biologiquement inactive, ajoutée à un principe actif afin de faciliter la fabrication du médicament.

Il existe de nombreux excipients qui peuvent être classés selon leur utilisation. On retrouve, entre autres, des diluants, des liants, des délitants...

Les excipients ont plusieurs rôles. Ils peuvent entrer dans la formulation d'un médicament afin de permettre la dissolution de celui-ci. Mais ils peuvent également permettre d'en modifier la cinétique, l'aspect visuel, le goût, la stabilité, ...

1.2.2. Excipients à effets notoires

*« On entend par excipient à effet notoire tout excipient dont la présence peut nécessiter des précautions d'emploi pour certaines catégories particulières de patients ».*¹²

Bien qu'ils soient supposés être biologiquement inactifs, les excipients peuvent être à l'origine d'effets secondaires.

Les Excipients à Effets Notoires sont des excipients, qui, chez certains types de personnes, peuvent nécessiter des précautions d'emploi. Les effets secondaires peuvent être dus à leur voie d'administration (douleurs au point d'injection), ou bien au dépassement d'une dose seuil.

De ce fait, l'ANSM ainsi que la Commission Européenne ont établi une liste des EEN. Pour chaque EEN, une fiche décrit pour quelle voie d'administration et pour quelle dose seuil les effets secondaires peuvent être retrouvés.

Tout médicament, princeps ou générique, se doit de mentionner les EEN entrant dans la composition du médicament.

Les médicaments génériques ne sont pas tenus d'utiliser les mêmes excipients que pour le princeps. Ainsi, un médicament générique peut être composé d'excipients non présents dans la composition du princeps et donc posséder un ou plusieurs excipients(s) à effet notoire. Si le patient présente une intolérance ou une allergie à cet excipient, la substitution peut donc être à l'origine d'effets secondaires.

2. GALENIQUE

2.1. Biodisponibilité

2.1.1. Définition de la biodisponibilité

La biodisponibilité est définie comme « *la vitesse et l'intensité de l'absorption dans l'organisme, à partir d'une forme pharmaceutique, du principe actif ou de sa fraction thérapeutique destiné à devenir disponible au niveau des sites d'action* »¹²

De manière plus pratique, on considère que pour qu'une molécule atteigne son site d'action elle doit d'abord transiter par la circulation générale. Ainsi, une nouvelle définition de la biodisponibilité peut être « la vitesse et l'intensité de l'absorption dans l'organisme, à partir d'une forme pharmaceutique, du principe actif ou de sa fraction thérapeutique destiné à devenir disponible dans la circulation générale».

2.1.2. Biodisponibilité absolue et biodisponibilité relative

La biodisponibilité absolue correspond au pourcentage de la dose qui va atteindre la circulation générale par rapport à la dose administrée. Elle est comprise entre 0 et 100%. Un médicament a un cycle de vie dans l'organisme, il doit être absorbé, puis distribué, métabolisé et enfin éliminé. Selon la voie d'administration ces étapes diffèrent.

On considère que la voie intraveineuse a une biodisponibilité de 100%. En effet, grâce à cette voie, le médicament est directement administré dans la circulation générale sans absorption. La dose administrée sera donc immédiatement disponible.

Pour déterminer la biodisponibilité d'un médicament administré par voie orale on comparera sa biodisponibilité par rapport à celle obtenue par voie intraveineuse.

La biodisponibilité relative correspond à la comparaison de biodisponibilité d'une forme pharmaceutique par rapport à la même forme ou une autre forme pharmaceutique non in-

traveineuse. On va donc pouvoir comparer la biodisponibilité d'un comprimé par rapport à une suspension buvable. La biodisponibilité relative a pour intérêt d'améliorer la formulation afin d'aboutir à une meilleure biodisponibilité.

2.1.3. Caractéristiques de la biodisponibilité

La biodisponibilité d'une molécule est caractérisée par deux valeurs ; l'aire sous la courbe et la concentration plasmatique maximale.

L'aire sous la courbe correspond à l'intégrale de toutes les concentrations plasmatiques mesurées pendant une période donnée, c'est-à-dire la quantité de principe actif qui a atteint la circulation générale en fonction du temps.

La concentration plasmatique maximale correspond à la concentration maximale obtenue au temps t_{max} .

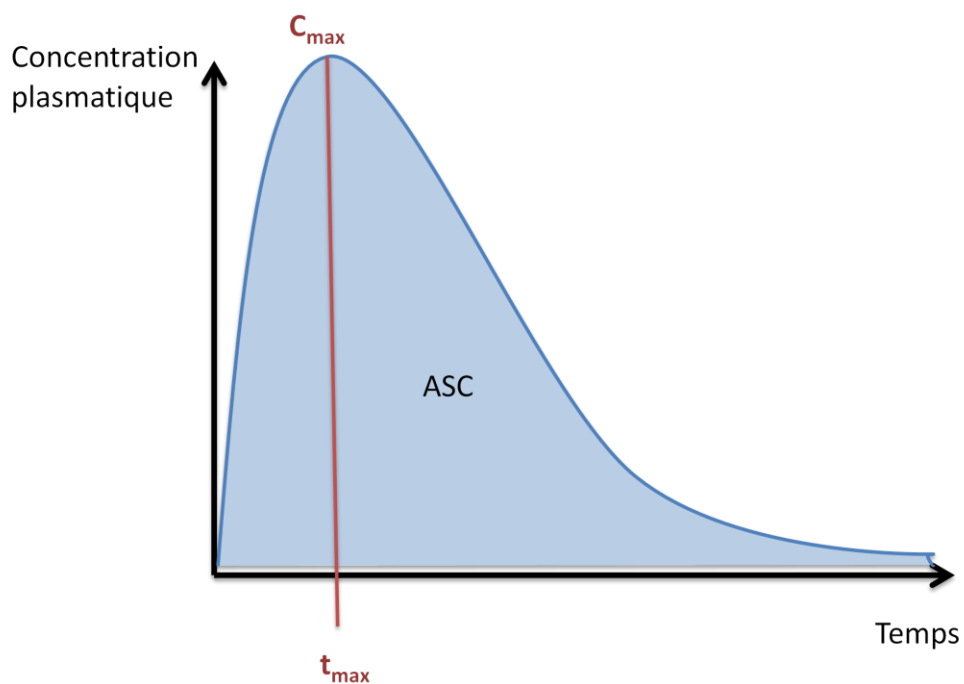


Figure 2 : Allure d'une courbe de biodisponibilité

2.2. Définition de la bioéquivalence

Selon l'EMA, « deux médicaments sont bio-équivalents si leur biodisponibilité après administration de la même dose molaire est similaire à un tel degré que leur effet, en ce qui concerne à la fois l'efficacité et la sécurité, sera essentiellement le même »¹³

Cela signifie que deux médicaments seront bio-équivalents si les bornes de l'intervalle de confiance à 90% du *ratio* générique *versus* princeps calculées à la fois pour l'aire sous la courbe et pour la concentration maximale, sont comprises dans l'intervalle [-20% ; +25%]. La figure ci-dessous résume la bioéquivalence. Si l'intervalle de confiance dépasse des bornes [-20% ; +25%] le produit testé ne sera pas considéré comme bio-équivalent.

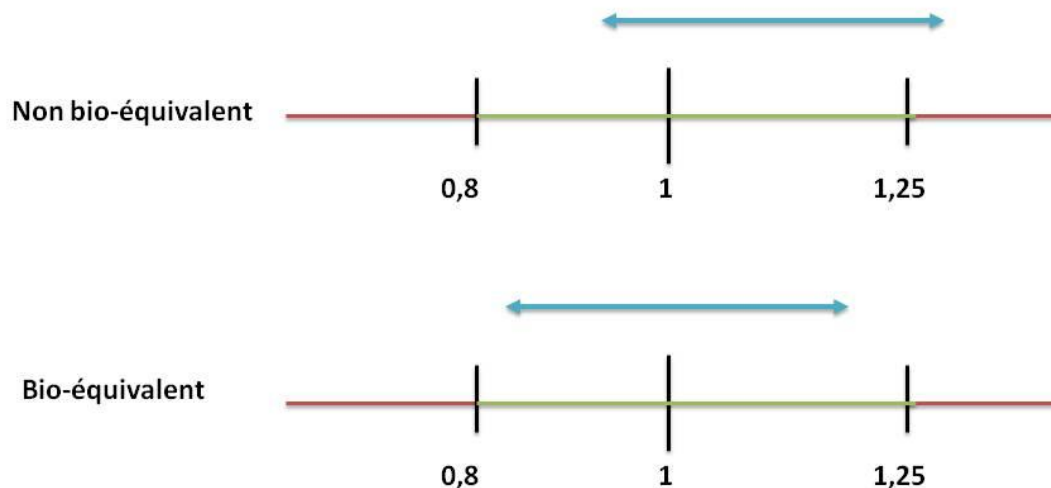


Figure 3 : Bioéquivalence

Il faut donc insister sur le fait que c'est l'intervalle de confiance du ratio des ASC qui doit être compris dans l'intervalle [-20% ; +25%] et non pas les ASC.

L'intervalle [80% ; 125%] ne correspond donc pas à la différence de concentrations admissibles entre un médicament générique et un princeps. Par exemple, pour un médicament princeps dosé à 100 mg par comprimé, il est faux de croire que le générique pourra être dosé à 80 mg ou à 125 mg. Une étude menée aux Etats Unis¹⁴ a établie une moyenne de différence entre génériques et princeps de 4,35% pour les C_{max} et de 3,56% pour les ASC.

Cependant, il faut noter que dans la définition du générique, la bioéquivalence est démontrée par des études de biodisponibilité entre le générique et la spécialité de référence. Ainsi, aucune étude n'est exigée pour la bioéquivalence entre deux génériques d'une même molécule. Ceci peut donc poser problème lorsque le pharmacien d'officine change le laboratoire d'un générique par un autre.

2.3. Etude de bioéquivalence

Afin d'être considéré bio-équivalent d'une molécule princeps, le générique doit démontrer une biodisponibilité équivalente par des études appropriées.

Ces études sont encadrées par l'EMA qui a publié une « Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence »¹³.

Il existe quatre types d'études qui sont validées par l'OMS et qui permettent de démontrer la bioéquivalence entre deux molécules. La méthode privilégiée est celle de l'étude des biodisponibilités.

2.3.1. Etude des biodisponibilités

2.3.1.1. Déroulement

Les études de bioéquivalence se font chez l'homme, en protocole à essai croisé (« cross over ») à deux périodes et deux séquences¹³. Cela signifie qu'un sujet reçoit une dose de chaque molécule à comparer. Il va recevoir aléatoirement le générique ou le princeps, puis après un intervalle de « Wash out » correspondant généralement à cinq temps de demi-vie d'élimination de la molécule, il recevra une dose du princeps ou du générique.

En règle générale, une seule administration de la molécule est nécessaire sauf si la pharmacocinétique de la molécule l'empêche (dose ou temps dépendant) ou si la méthode analytique utilisée ne permet pas la mesure d'une concentration plasmatique unique suffisamment précise. Dans ce cas là, on fera plutôt un « steady state studies », c'est-à-dire qu'on administrera plusieurs fois le principe actif.

Le nombre minimum de sujets est de douze. Ce sont des volontaires sains qui auront entre 18 et 55 ans, un IMC normal, seront non fumeurs et sans historique de dépendance à l'alcool ou à des drogues. Les études peuvent se dérouler chez des sujets malades s'il existe un risque à administrer la molécule chez des sujets sains.

Durant ces études tout doit être standardisé au maximum afin de diminuer les variabilités ne relevant pas de la molécule à tester. Ainsi les repas, les boissons et les activités sportives sont encadrés. Les sujets doivent être à jeun à partir de la veille de l'administration des produits. L'heure des repas est notée, le volume de liquide bu doit être constant. La composition des repas doit être décrite en détaillant la valeur en grammes et en calories des protéines, glucides et lipides.¹⁵

La biodisponibilité sera mesurée par la concentration de principe actif présent dans le sang. Si celle-ci est trop faible on pourra mesurer la concentration du métabolite actif ou inactif. Il faudra effectuer suffisamment de prélèvements sanguins pour permettre d'avoir des valeurs de C_{max} et t_{max} précises. Les valeurs de C_{max} permettront alors de calculer les bornes de l'intervalle de confiance.

Les valeurs de t_{max} ne seront pas comparées statistiquement sauf s'il s'agit d'un médicament pour lequel la valeur du t_{max} aura une incidence sur l'action thérapeutique (exemple d'une libération immédiate).

2.3.1.2. Analyse statistique

Afin de démontrer la bioéquivalence entre deux molécules on réalise une analyse de la variance (ANOVA) sur les paramètres de la pharmacocinétique ; les ASC et les C_{max} du générique et du princeps. A partir de chacune des valeurs obtenues chez un patient la moyenne est calculée. On obtient donc les moyennes des ASC pour le générique et pour le princeps ainsi que les moyennes des C_{max} pour le générique et pour le princeps.

Afin de définir les bornes de l'intervalle de confiance à 90% du ratio des ASC et des C_{max} , il existe deux formules¹⁶ :

$$\text{Borne minimum : } \min = 100 \times e^{(\Delta-t_{(0,05-ddl)} \times SE_{\text{différence}})}$$

Borne maximum : $\max = 100 \times e^{(\Delta+t_{(0,05-ddl)} \times SE_{\text{différence}})}$

Où :

Δ représente la différence des valeurs entre les ASC ou les C_{\max} du générique et du princeps.

ddl est le degré de liberté, il dépend du nombre de sujets de l'étude auquel on soustrait 2.

$SE = s \cdot \sqrt{2/n}$ avec s la variance résiduelle qui doit prendre en compte les différentes variabilités (intra-individuelles, analytiques, liées à la formulation, aléatoires).

2.3.1.3. Exemple du déroulement d'une étude de biodisponibilité

Nous prendrons ici l'exemple d'une étude de bioéquivalence menée sur de l'acéclofénac 100 mg et son princeps¹⁷. Vingt-quatre sujets avaient été inclus dans l'étude : vingt hommes et quatre femmes. Dix heures avant l'administration d'un comprimé, ils avaient été accueillis. Un repas leur avait alors été servi comprenant 65% de glucides, 20% de protéines, 15% de graisses pour une valeur calorique d'environ 920 kcal. Aucun repas ne leur a ensuite été servi jusqu'à l'administration du comprimé d'acéclofénac avec un verre de 240 mL d'eau. Des prises de sang ont été effectuées avant la prise du comprimé puis toutes les trente minutes pendant deux heures, puis à t 3, 4, 5, 6, 9 et 12.

La figure suivante représente les concentrations plasmatiques en acéclofénac princeps et générique chez les sujets sains au cours du temps. On peut ainsi voir que la concentration maximale plasmatique est atteinte environ deux heures après l'administration du comprimé d'acéclofénac.

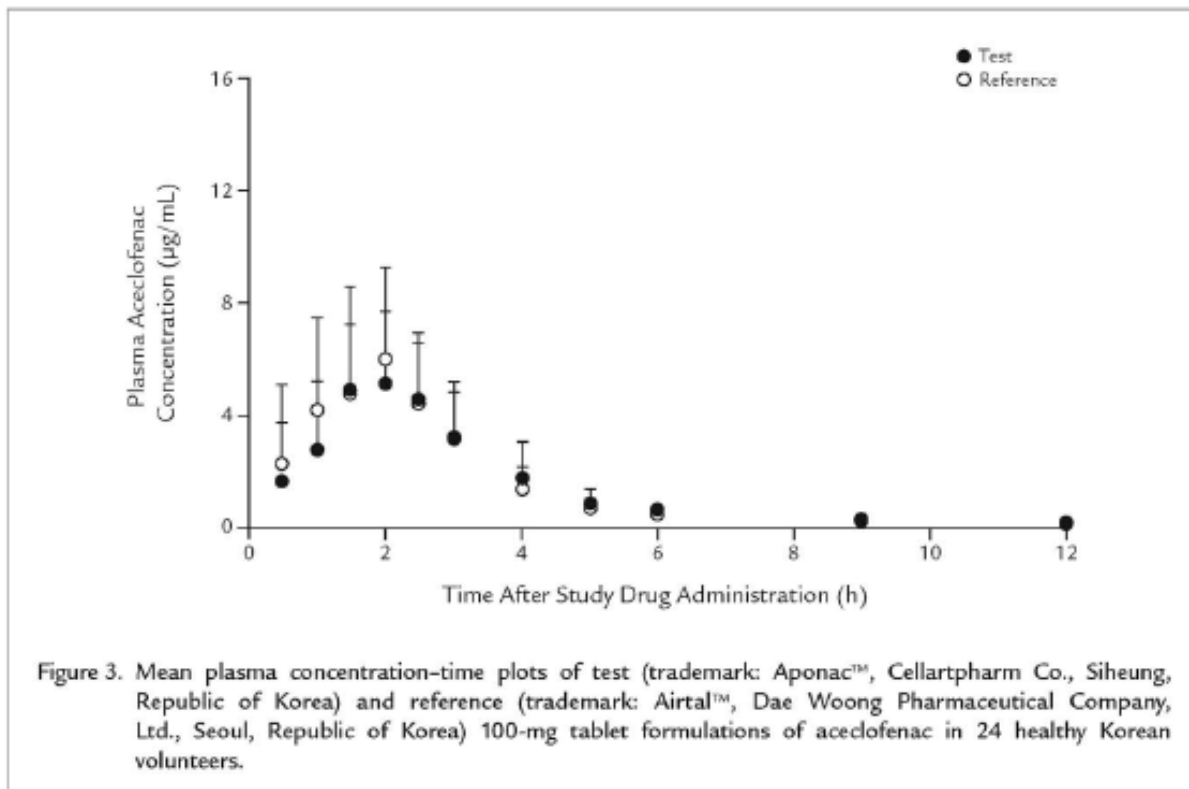


Figure 4 : Concentrations plasmatiques de l'acéclofénac (princeps et générique) en fonction du temps¹⁷

Le tableau présenté ci-dessous résume les principales caractéristiques pharmacocinétiques. Les Concentrations Maximales, t_{max} , ASC y sont retranscrits.

Table II. The pharmacokinetic parameters of 2 branded 100-mg tablet formulations of aceclofenac in 24 healthy Korean volunteers.* Values are mean (SD) unless otherwise specified.

Parameter	Test [†]	Reference [‡]
C_{max} , µg/mL	10.57 (3.07)	9.79 (2.94)
T_{max} , h, mean (range)	1.92 (0.5–4.0)	1.69 (0.5–3.0)
$t_{1/2}$, h	2.07 (0.75)	2.18 (0.86)
AUC_{0-t} , µg · h/mL	19.95 (4.85)	19.93 (3.48)
$AUC_{0-\infty}$, µg · h/mL	20.75 (34.96)	20.48 (3.50)
k_e , h ⁻¹	0.335 (0.021)	0.318 (0.017)
Extrapolation, [§] %	3.72 (5.13)	2.71 (1.01)

k_e = elimination rate constant.
*No significant differences were found between the 2 formulations.
[†]Trademark: Aponac™ (Cellartpharm Co., Siheung, Republic of Korea).
[‡]Trademark: Airtal™ (Dae Woong Pharmaceutical Co., Ltd., Seoul, Republic of Korea).
[§]Extrapolation = $AUC_{t-\infty}/AUC_{0-\infty}$.

Figure 5 : Paramètres pharmacocinétiques de l'étude de bioéquivalence entre deux formulations d'acéclofénac¹⁷

Table III. Statistical evaluation of bioequivalence of 2 branded 100-mg tablet formulations of aceclofenac in 24 healthy Korean volunteers. Data are ratios of geometric means.

Parameter	Point Estimate	90% CI
C_{max}	1.085	0.961–1.225
AUC_{0-t}	0.985	0.937–1.037
$AUC_{0-\infty}$	1.012	0.949–1.049

Figure 6 : Résultats statistiques de l'étude de bioéquivalence¹⁷

La figure 6 donne les valeurs de l'intervalle de confiance des ASC et des C_{max} . Ceux-ci étant compris dans l'intervalle [80% ; 125%] ils permettent de conclure à la bioéquivalence entre les deux molécules testées.

2.3.2. Etude de la pharmacodynamie

Les études de pharmacodynamie auront lieu si l'analyse quantitative de la concentration plasmatique ou urinaire du principe actif n'est pas assez précise et sensible ou bien si le produit n'exerce pas d'action systémique.

Ces études se déroulent avec la même rigueur que les études de biodisponibilité. Les résultats attendus seront la présence ou non d'un effet thérapeutique ou pharmacologique. Des études de relations dose-effet pourront alors compléter ces résultats.¹⁸

Par exemple, afin d'établir une bioéquivalence entre le méloxicam et son princeps, une équipe italienne a effectué une étude pharmacocinétique et une étude pharmacodynamique¹⁹. Pour cela, 22 heures avant l'administration de l'anti-inflammatoire ils ont provoqué une brûlure de premier degré sur l'avant bras des patients. Ensuite, ils exerçaient des pressions croissantes sur cette zone. Le seuil de douleur était défini par la pression minimale entraînant une douleur chez le patient. L'autre avant-bras servait de contrôle. L'équipe a en-

suite comparé les valeurs de pression minimale obtenues quand le sujet recevait le princeps ou le générique. Les résultats pharmacocinétiques et pharmacodynamiques ont toutes deux conclus à une bioéquivalence.

Les études de pharmacodynamies ont pour objectif de montrer l'équivalence d'efficacité thérapeutique entre le générique et le princeps.

2.3.3. Essais cliniques¹⁸

Des essais cliniques peuvent démontrer une bioéquivalence dans des cas où, ni les études de biodisponibilité, ni les études de pharmacodynamies, ne sont pertinentes. Dans ce cas, on tentera de démontrer l'équivalence thérapeutique entre les deux produits. Le nombre de sujets participants à l'étude doit être supérieur à douze. Les paramètres mesurés sont choisis en fonction de la molécule testée. Il s'agit de paramètres cliniques spécifiques de l'action pharmacologique de la molécule. Il n'existe pas de valeurs des bornes de l'intervalle d'acceptation comme cela peut être le cas pour les études de biodisponibilité. Il faudra conclure à la non infériorité du générique par rapport au princeps.

2.3.4. Dissolution in vitro¹³

Les tests de dissolution in vitro doivent compléter les essais de bioéquivalence mais ils ne suffisent pas à eux seuls à démontrer une bioéquivalence. Les résultats sont donnés en pourcentage de produits dissous en fonction du temps. Ces tests s'appliquent préférentiellement aux molécules qui se dissolvent rapidement. Pour ce test, il faut au moins douze échantillons de génériques et de princeps. La dissolution se fait à plusieurs pH (1,2 ; 4,5 et 6,8) à une température de 37 degrés afin de se rapprocher le plus possible des conditions réelles de dissolution chez l'homme.

2.4. Exonérations des études de bioéquivalence

Les études de biodisponibilité sont fondamentales afin de démontrer la bioéquivalence d'un générique à son princeps. Cependant, dans certains cas ces études ne sont pas requises :¹⁸

- Les solutions aqueuses destinées à être administrées par voie intraveineuse sont exonérées d'études si elles contiennent le même principe actif que le princeps. En effet, le principe actif n'est pas absorbé, il se retrouve donc directement dans la circulation sanguine.
- Pour les autres formes parentérales, les études ne sont pas obligatoires si la solution est du même type de phase que le princeps (hydrophile ou lipophile), qu'il contient la même concentration du même principe actif et les mêmes excipients en quantités équivalentes.
- Les gaz pour inhalation sont exempts d'études de biodisponibilité.

De plus, pour certaines molécules, les bornes de l'intervalle de confiance peuvent se trouver trop importantes. C'est particulièrement le cas des molécules à marge thérapeutique étroite. Il s'agit de molécules dont la dose thérapeutique et la dose toxique sont très proches. Ainsi, même un écart minime de doses peut engendrer des conséquences d'efficacité ou de sécurité. Parmi cette catégorie de médicaments on peut citer les anticoagulants oraux, les immunosuppresseurs, la lévothyroxine, etc.

Ainsi, afin de diminuer le risque d'accidents lors de la substitution de ces molécules à marge thérapeutique étroite, les bornes de l'intervalle de confiance ont été resserrées. Elles sont donc comprises entre 90 et 111%.

3. HISTORIQUE JURIDIQUE

3.1. Ordonnance du 24 avril 1996

Le médicament générique est pour la première fois défini juridiquement avec l'ordonnance du 24 avril 1996.

Il s'agit de l'article L 601-6 : « *On entend par spécialité générique d'une autre spécialité une spécialité qui a la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique, et dont la bioéquivalence avec l'autre spécialité a été démontrée par des études appropriées de biodisponibilité. Pour l'application du présent article, les différentes formes pharmaceutiques orales à libération immédiate sont considérées comme une même forme pharmaceutique.* »

Cependant, cette ordonnance ne permet pas le développement des génériques. En effet, à cette époque le droit de substitution n'existe pas, le pharmacien n'a donc pas la possibilité de substituer un princeps par un générique. De plus la notion de répertoire n'a pas encore été créée. Un médicament générique ne pourra être délivré que si la prescription est inscrite en DCI, ce qui limite le développement des génériques. Il faudra attendre 1999 et le droit de substitution pour que le générique puisse réellement se développer en France.

3.2. Droit de substitution

3.2.1. Principe

Le 11 juin 1999, un décret définit le droit de substitution accordé aux pharmaciens.

Ainsi, le pharmacien « *peut délivrer par substitution à la spécialité prescrite une spécialité du même groupe générique à condition que le prescripteur n'ait pas exclu cette possibilité, pour des raisons particulières tenant au patient, par une mention expresse portée sur la prescription [...] Lorsque le pharmacien délivre par substitution à la spécialité prescrite une spécialité du même groupe générique, il doit inscrire le nom de la spécialité qu'il a délivrée.* »²⁰

3.2.2. Conditions d'application

3.2.2.1. Mention « non substituable »

Le pharmacien a donc la possibilité de substituer sauf dans le cas où le prescripteur l'exclut, comme décrit dans l'article R 5143-11 du Code de la Santé Publique : « *La mention expresse par laquelle le prescripteur exclut la possibilité de la substitution prévue au deuxième alinéa de l'article L. 512-3 est la suivante : "Non substituable". Cette mention est portée de manière manuscrite sur l'ordonnance avant la dénomination de la spécialité prescrite.* »

Cependant, en avril 2012, la CNAM publie les chiffres du taux de substitution du mois de mars 2012. Celui-ci est de 72% contre 76% en 2008. Suite à cette diminution, le GEMME a effectué une étude auprès d'un panel représentatif de médecins généralistes. Celle-ci indiquait que les médecins généralistes utilisaient la mention « non substituable » dans 22% de leurs prescriptions.²¹

En réponse à ces chiffres, l'Assurance Maladie publie le 6 juin 2012 de nouveaux éléments sur la mention « non substituable ». En effet, selon cette étude le taux de mention « non substituable » serait de 4,2% des ordonnances analysées²².

Cette différence s'explique tout d'abord par une différence de méthodologies. En effet, le GEMME a calculé ce taux de « non substituable » en contactant 200 médecins généralistes quand l'Assurance Maladie a étudié 12000 ordonnances venant de plus d'une centaine de CPAM.

Ces deux études prouvent qu'il existe des variations importantes du taux de non substituable selon la région étudiée, le médecin prescripteur et les molécules prescrites.

3.2.2.2. Appartenance au répertoire des génériques

Le pharmacien ne peut substituer un médicament par un autre uniquement lorsque celui-ci appartient au même groupe générique inscrit dans le répertoire des génériques.

3.2.2.3. Coût

La substitution d'un princeps par son générique a pour but de faire des économies de santé publique. De ce fait, la substitution ne doit pas entraîner de dépenses supplémentaires pour l'Assurance maladie : « *Lorsque le pharmacien d'officine délivre une spécialité sur présentation d'une prescription libellée en dénomination commune la délivrance de cette spécialité ne doit pas entraîner une dépense supplémentaire pour l'assurance maladie supérieure à la dépense qu'aurait entraînée la délivrance de la spécialité générique la plus chère du même groupe.* »²³

Par conséquent, face aux pressions économiques engendrées par l'essor des génériques, de nombreux princeps ont vu leurs prix diminuer et atteindre celui du générique. De ce fait, lorsque le prix du princeps et du générique est le même et que le médecin a prescrit en nom de spécialité, le patient peut se voir délivrer la spécialité.

3.2.3. Conséquences

3.2.3.1. Pour le pharmacien

Ainsi, le pharmacien peut substituer une spécialité princeps par une spécialité générique du même groupe générique inscrit dans le répertoire des génériques. Il peut également substituer une spécialité générique par une autre spécialité générique inscrite dans le répertoire des génériques.

Le pharmacien devra être particulièrement vigilant en ce qui concerne les EEN. Pour l'aider, l'ANSM a publié des « Recommandations pour l'utilisation du répertoire des groupes génériques »²⁴. Celles-ci précisent la conduite à tenir lors de la substitution.

Lorsque le princeps n'est composé d'aucun EEN, il est préférable de le substituer par un générique sans EEN. Si le princeps possède un ou plusieurs EEN, alors le générique devra avoir soit aucun EEN soit le ou les mêmes EEN que le princeps. Il est possible de substituer un princeps par un générique avec des EEN différents si, après interrogatoire du patient il s'avère que celui ne présente pas d'allergie, d'intolérance ou de contre-indication à cet EEN.

3.2.3.2. Pour le médecin

Avant le droit de substitution accordé aux pharmaciens en 1999, ceux-ci ne pouvaient intervenir sur la prescription qu'en cas d'urgence : « *Le pharmacien ne peut délivrer un médicament ou produit autre que celui qui a été prescrit [...] qu'avec l'accord exprès et préalable du prescripteur, sauf en cas d'urgence et dans l'intérêt du patient* ». ²⁰

Le droit de substitution implique désormais, que le pharmacien peut modifier l'ordonnance en substituant un princeps par un générique. En effet, en prescrivant un princeps substituable sans y associer la mention « non substituable » le médecin sous entend alors qu'il ne s'oppose pas à la substitution.

3.2.3.3. Pour le patient

C'est chez le patient que le droit de substitution a eu l'impact le plus important. En effet, désormais le pharmacien peut « s'immiscer » dans la relation médecin-patient. La substitution est souvent mal vécue par le patient qui ne comprend pas que le pharmacien ne lui délivre pas « ce que le médecin lui a prescrit ».

De plus, de par la substitution, le pharmacien ajoute un élément dans la prescription : la notion de coût de la santé. Ceci est assez récent et cette notion n'est pas encore ancrée dans notre culture et bien souvent la notion de coût implique une notion de qualité. Dans l'inconscient collectif, ce qui est cher est de bonne qualité et ce qui est moins cher ne peut pas être de la même qualité. Ceci explique une partie des doutes vis-à-vis du générique.

Enfin, le droit de substitution va entraîner la délivrance d'un médicament générique différent visuellement du médicament princeps. Lorsque le patient prenait son traitement depuis longtemps il faut qu'il se réhabitue à cette nouvelle présentation.

3.3. Des CAPI à la convention médicale

3.3.1. Définition et principe des CAPI

Les CAPI ou Contrats d'Amélioration des Pratiques Individuelles ont été créés dans la loi de financement de la sécurité sociale de 2008. Ils ont été mis en pratique après la publication au Journal Officiel du 21 avril 2009.

Ils étaient signés entre l'Assurance Maladie et un médecin. Cet engagement était réversible et facultatif. Le but était d'améliorer les pratiques via des indicateurs de prévention, du suivi des pathologies chroniques et de l'optimisation des prescriptions.

En ce qui concerne les génériques, les indicateurs se basaient sur cinq classes médicamenteuses :

- Les Antibiotiques,
- Les Inhibiteurs de la Pompe à Protons,
- Les Statines,
- Les Antihypertenseurs,
- Les Antidépresseurs.

Pour ces cinq classes, des objectifs cibles de prescription dans le répertoire des génériques étaient fixés. Les médecins ayant signé ce contrat étaient rémunérés tous les ans en fonction de leurs résultats. Pour cela, l'Assurance Maladie prenait en compte le niveau des indicateurs et le taux de progression.

3.3.2. Résultats des CAPI

En 2011, la Commission des Comptes de la Sécurité Sociale a publié les premiers chiffres²⁵. Parmi les cinq classes thérapeutiques, quatre voient leurs prescriptions dans le répertoire augmenter (antibiotiques, IPP, statines et antihypertenseurs). Avec ce contrat, les médecins ont perçu, en moyenne, près de 3000€ de prime en 2010.

3.3.3. La convention médicale

En juillet 2011, la convention médicale est signée. Il s'agit d'un accord entre les principaux syndicats des médecins libéraux et l'Assurance Maladie. La convention médicale n'est que le prolongement des CAPI. Le but étant l'amélioration des pratiques.

Les classes médicamenteuses prises en compte sont les mêmes que pour les CAPI. Les médecins ont un objectif cible à atteindre qui leur apporte un nombre de points précis.

Ainsi, la rémunération du médecin tient compte du nombre de boîtes prescrites, inscrites dans le répertoire des génériques. La valeur d'un point est de 7€. La rémunération est fonction du nombre de patients, du taux de réalisation et de la valeur du point.

4. POLITIQUE D'INCITATION

4.1. Tarif forfaitaire de responsabilité

4.1.1. Principe

La loi sur le financement de la Sécurité Sociale de l'année 2003 a mis en place le Tarif Forfaitaire de Responsabilité.

Ainsi, afin de diminuer la dépense publique, le CEPS peut décider d'appliquer le TFR à un groupe générique dont le taux de substitution est jugé insuffisant²³. Après 18 mois de commercialisation, si le taux de substitution est inférieur à 65%, le groupe générique est soumis à TFR. Le TFR correspond à la base de remboursement par la Sécurité Sociale pour l'ensemble des spécialités de même groupe générique. Le générique et le princeps seront alors remboursés à même niveau. Ce qui signifie que, si le patient refuse le générique, il devra régler la différence de prix entre le TFR et le prix du princeps.

4.1.2. Conséquences

4.1.2.1. Pour le patient

La mise en place du TFR a permis de sensibiliser le patient au coût de son traitement. Par ce procédé, il pouvait constater la différence de prix entre le princeps et le générique, et s'il refusait le générique, il lui était demandé une contribution financière.

Cependant, le prix des princeps a eu tendance à rejoindre celui des génériques et par conséquent, instaurer le trouble chez le patient. Car pour le patient, le générique a pour but de faire faire des économies de santé à la Sécurité Sociale. Or, si le générique et le princeps sont au même prix, le patient va choisir le princeps, auquel il est habitué.

4.1.2.2. Pour le pharmacien

Le TFR a été mis en place sur les groupes génériques dont le taux de substitution n'était pas jugé suffisant. Il peut donc être perçu comme une menace pour le pharmacien qui ne substitue pas assez mais également comme une motivation pour substituer davantage. Lorsqu'un groupe générique passe sous TFR le pharmacien perd les avantages préférentiels relatifs à la marge des génériques.

4.1.2.3. Pour l'Assurance Maladie

La mise en place du TFR a eu pour conséquence une baisse des prix des princeps, donc une économie. De plus, la vente de génériques des groupes TFR a augmenté dès 2003²⁶ passant de 30% avant la mise en place du TFR à 47% en février 2004.

Selon le rapport de la Commission des Comptes de la Sécurité sociale de septembre 2011²⁷, la mise en place de nouveaux TFR a permis une économie de 82 millions d'euros en 2010.

4.2. Tiers payant contre génériques

4.2.1. Principe

Le dispositif « Tiers payant contre génériques » a été créé dans l'article 56 de la loi de financement de la Sécurité Sociale de 2007. Au départ il ne s'appliquait que dans les départements où le taux de substitution à 70% n'était pas atteint. Il est généralisé le 6 juin 2012 par la commission paritaire nationale.

Il s'agit de la loi L 162-16-7 du Code de la Sécurité Sociale : « *La dispense d'avance de frais totale ou partielle [...] consentie aux assurés ainsi qu'aux bénéficiaires de la couverture maladie universelle complémentaire [...] est subordonnée à l'acceptation par ces derniers de la délivrance d'un médicament générique* »

Le dispositif « Tiers payant contre génériques » a pour but de favoriser le développement du générique et la substitution par le pharmacien.

Ainsi, le tiers payant s'applique :

- aux personnes acceptant la substitution,
- lorsque la mention « non substituable » est écrite manuellement et en toutes lettres

Le dispositif ne s'applique pas :

- pour les groupes génériques soumis au TFR,
- lorsque le prix du générique est supérieur ou égal au prix du princeps

4.2.2. Conséquences

4.2.2.1. Pour le patient

Si le patient accepte la substitution, il est dispensé d'avance de frais. Le pharmacien applique le tiers payant.

Si le patient refuse la substitution pour un ou plusieurs médicaments et que la mention « non substituable » n'est pas présente, il doit donc avancer le coût du ou des médicaments dont il refuse le générique. Le pharmacien imprime une feuille de soins papier et inscrit dessus « refus du générique », le patient la remplit et colle lui-même la ou les vignettes. Il envoie la feuille à l'Assurance maladie et se fera rembourser intégralement quelques jours plus tard.

Ce dispositif responsabilise le patient en lui faisant prendre conscience du coup de son traitement. Cependant, cela peut être perçu comme un chantage économique.

4.2.2.2. Pour le pharmacien

Avec le dispositif « Tiers payant contre génériques », le pharmacien est dans l'obligation d'exercer le droit de substitution pour les médicaments inscrits au répertoire des génériques.

Cependant, la loi prévoit une exception à ce dispositif : « *Cette disposition ne s'applique pas non plus dans les cas pour lesquels la substitution peut poser des problèmes particuliers au patient* »²⁸.

Le pharmacien est incité à délivrer des médicaments génériques. Depuis la signature de la convention pharmaceutique, les pharmaciens sont rémunérés en fonction du taux de substitution dans leur officine. L'Assurance Maladie a établi une liste des principales molécules à substituer (cf. annexe 1). Pour chacune d'entre elles, il a été fixé un seuil bas et un seuil intermédiaire des taux de substitution à atteindre.

En fonction de leurs taux de substitution et de leur progression, les pharmaciens seront rémunérés proportionnellement. En revanche, si le pharmacien n'atteint pas un taux de substitution de plus de 60% il pourra subir des sanctions comme des rejets de lots de facturation ou un déconventionnement.

4.2.2.3. Pour l'Assurance Maladie

Le dispositif « Tiers payant contre génériques » a été mis en place à partir de juin 2012. A la fin du mois de décembre 2012, soit six mois après l'instauration du dispositif, le taux de substitution est de 83,7%²⁹.

La figure ci-dessous étudie le taux de substitution en France, depuis 2009 jusqu'à 2012. On peut très nettement voir une cassure de la courbe de 2012 à partir du mois de juin. Cela s'explique par la généralisation du dispositif « Tiers payant contre génériques ». Ce dispositif a permis le gain d'environ dix points en à peine trois mois. Cela prouve l'efficacité de ce dispositif sur la substitution des médicaments princeps.²⁹

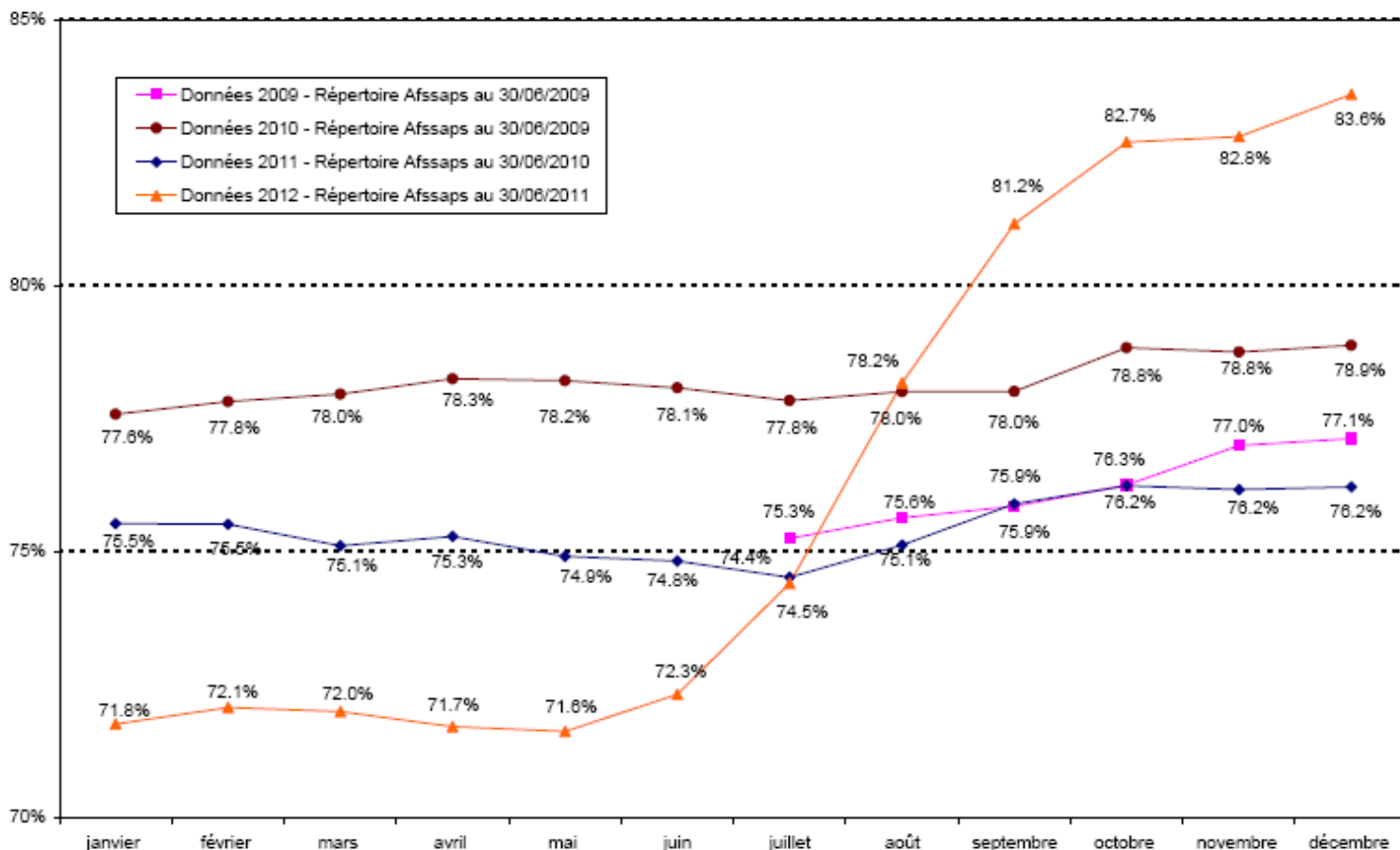


Figure 7 : Taux de substitution entre 2009 et 2012 ²⁹

4.3. Campagnes de promotion des génériques

4.3.1. Campagne de 2003

Au mois de janvier 2003, le Ministère de la Santé met en place un plan de campagne de promotion des génériques, intitulé « Les médicaments génériques, tout le monde y gagne ». Un clip vidéo est diffusé à la télévision pendant les mois de janvier et février 2003. De plus, un communiqué paraît dans la presse et un guide de poche « Tout savoir sur les médicaments génériques » est publié.

Cette campagne se fait en partenariat avec le Conseil de l'Ordre National des Pharmaciens, l'Assurance Maladie et la Mutualité Française.³⁰

4.3.2. Campagne de 2013

Une nouvelle campagne en faveur des génériques est mise en place à partir du 14 janvier 2013 par le GEMME et l'industrie des génériqueurs.

Cette campagne dure trois semaines et est diffusée dans la presse nationale et régionale, de santé ou féminine, sur des sites web, dans le réseau de transport francilien ainsi qu'à la radio. Le coût est estimé à 1,4 millions d'euros.

Parmi les slogans utilisés on retrouve ;



Figure 8 : Slogans de la campagne de 2013

4.4. Economies de la santé

Selon le rapport de l'IGAS de septembre 2012³¹, en 2002 le générique représentait 10% du volume des ventes et 5% en valeur des ventes. En 2012, il représente 24% en volume et 13% en valeur.

Cependant, en 2011, il y a eu une baisse de 3% en volume de ventes de génériques. Cela s'explique en partie par une baisse du taux de substitution de dix points entre 2008 et avril

2012 (respectivement 82% et 72% de taux de substitution). On considère qu'un point de substitution en plus permet une économie de 14 millions d'euros.

Au total, entre 2002 et 2011, la substitution d'un princeps par un générique a permis d'économiser plus de sept milliards d'euros en France.²

5. LE GÉNÉRIQUE DANS LES AUTRES PAYS

Voici un tableau permettant de comparer les principales caractéristiques du marché du médicament au Royaume Uni, en Allemagne, au Pays Bas, en Belgique et aux Etats Unis :^{31,32}

Notons que les systèmes de santé diffèrent entre les pays et il est parfois difficile de réaliser une comparaison juste entre ceux-ci.

Par exemple, au Royaume Uni, le droit de substitution n'existe pas, cependant les médecins sont fortement incités à prescrire en DCI, cela explique les chiffres de ventes de génériques supérieurs à ceux de France.

De plus, le médicament générique est très développé aux Etats Unis. Cela peut s'expliquer par un système de santé très différent de celui existant en France. Il n'existe pas d'assurance maladie obligatoire, certains patients peuvent donc avoir à prendre en charge financièrement leurs traitements médicamenteux. Les médicaments génériques sont donc une réelle opportunité d'économies pour eux.

Tableau 2 : Comparaison des politiques du générique dans différents pays
Royaume Uni Allemagne Pays Bas Belgique Etats Unis

	Royaume Uni	Allemagne	Pays Bas	Belgique	Etats Unis
Droit de substitution	Non	Oui	Oui	Limité à certaines catégories de médicaments (traitements aigus, antibiotiques, antimycosiques)	Oui
Fixation des prix des médicaments	-Prix négociés par le pharmacien -pas de plafond de remises légales -possibilité d'importations	Libre	Libre	-Libre mais avec un prix maximum fixé -le prix des génériques doit être de 31% du prix	Libre mais peuvent être négociés entre les assureurs et les fabricants

	parallèles			du remboursement du princeps, ensuite chaque fabricant fixe le prix de son générique	
Remboursement des médicaments	Fixé par le Ministère de la Santé sur la base d'un prix moyen	Sous forme de forfaits de remboursements appelés « Jumbo groups ». Il y a 3 catégories ; -principe actifs identiques, -principe actifs comparables pharmacologiquement et thérapeutiquement, -effet thérapeutique comparable A chaque groupe est attribué un forfait de remboursement	Les assureurs choisissent des « marques préférées » qu'ils rembourseront. Si le médicament délivré n'est pas de la marque préférée, le patient paye la différence de prix.	Fonction de l'activité thérapeutique	Il n'existe pas d'Assurance Maladie obligatoire, le remboursement est donc fonction de l'assurance choisie par chaque patient
Incitations du pharmacien	-Financières ; en fonction des remises accordées par les industriels	-Pas de remises lors des achats	-Financières	-Financières ; marge à 2 tranches sur le prix des médicaments	-Financières
Chiffres des ventes de génériques en 2011	Volume(%) >60	72,4	> 60	30,9	75
	Valeur(%) 26	34,7	20 à 24	14,9	17

B - ENQUETE

1. INTRODUCTION ET CONTEXTE

1.1. Efficacité

En février 2012, l'Académie de Médecine publie un rapport sur la place des génériques dans la prescription³³. Elle revient tout d'abord sur la définition de la bioéquivalence, qui est selon elle, souvent mal interprétée. L'Académie de Médecine conteste le lien qui est fait entre la bioéquivalence entre princeps et générique et équivalence thérapeutique. De plus, selon elle, les différentes formes pharmaceutiques orales à libération immédiate « *sont loin d'être équivalentes* ». Enfin, elle explique que les excipients peuvent varier entre princeps et génériques et être à l'origine de réactions allergiques.

L'Académie de Pharmacie³⁴ répond à ce rapport en rappelant que le médicament générique est un médicament « *équivalent sur le plan thérapeutique à un médicament princeps* » du fait de sa composition qualitative et quantitative en principe actif, de ses propriétés pharmacocinétiques identiques ainsi que de sa bioéquivalence démontrée.

Le GEMME³⁵ explique que l'équivalence thérapeutique entre le princeps et le générique est « *justifiée par la démonstration de la bioéquivalence* ». En ce qui concerne les réactions allergiques liées aux excipients à effets notoires, le GEMME rappelle que ceux-ci sont présents aussi bien dans les génériques que dans les princeps.

1.2. Sécurité

Dans un second temps, l'Académie de Médecine revient sur la notion de sécurité du médicament générique et plus particulièrement sur la fabrication des médicaments à l'étranger. Elle explique que les délocalisations des chaînes de production sont de plus en plus nombreuses et cela d'autant plus qu'il s'agit de génériques. Selon le rapport, cette délocalisation rend les contrôles des médicaments très difficiles et il existe un risque de contrefaçons.

Le GEMME tient à préciser que les contrôles sont effectués de la même manière pour les génériques que pour les princeps.

1.3. Economique

Enfin, l'Académie de Médecine évoque le côté économique du médicament générique. Après avoir émis un doute sur la réelle économie permise par les génériques, l'Académie explique que le développement des génériques ainsi que la délocalisation des chaînes de fabrication, peuvent être à l'origine des « *difficultés économiques des firmes pharmaceutiques nationales* ».

L'Académie de Pharmacie rappelle l'importance des économies réalisées par les génériques en France. De plus, elle note que les pays où les génériques sont le plus installés sont également les pays où l'innovation pharmaceutique est la plus importante (Allemagne, Etats Unis).

Le GEMME note que les médicaments génériques ont permis une économie de plus de 10 milliards d'euros depuis 1999 en diminuant le prix des médicaments génériques et des principes par le fait de la concurrence.

Au sujet de la délocalisation, selon le GEMME celle-ci n'est pas spécifique aux laboratoires génériques, et elle a lieu dans un contexte global de mondialisation.

1.4. Recommandations

Les trois institutions s'accordent pour :

- promouvoir la prescription en DCI ;
- commercialiser des génériques dont le conditionnement externe et les excipients à effets notoires se rapprochent de ceux du princeps ;
- favoriser la délivrance d'une même marque de générique ;
- favoriser les déclarations de pharmacovigilances.

1.5. Relation de confiance dans les génériques

En décembre 2012, l'IFOP publie les résultats d'un sondage portant sur les génériques.³⁶

-57% des personnes interrogées acceptent systématiquement le générique contre 62% en 2011 ;

-61% jugent les génériques aussi sûrs que les princeps contre 71% en 2011 ;

-72% estiment qu'ils sont aussi efficaces que les princeps versus 77% en 2011 ;

-82% considèrent le générique comme plus économique.

L'enquête présentée ci-dessous a pour objectif de connaître les principales raisons du refus ou de l'acceptation des médicaments génériques par les patients, ainsi que les premiers résultats du dispositif « Tiers payant contre génériques ».

2. MATERIEL ET METHODES

2.1. Echantillon

Le questionnaire a été distribué aux étudiants de sixième année de la Faculté de Pharmacie d'Angers effectuant leur stage dans une pharmacie d'officine.

L'étude a eu lieu entre le 1^{er} et le 28 février 2013 dans les pharmacies d'officines accueillant ces étudiants. Au comptoir, ils devaient recruter au hasard des patients présentant une ordonnance et effectuer le questionnaire en leur présence.

Sur 144 patients, 117 (81,25%) ont été interrogés dans le Maine et Loire, 9 (6,25%) dans la Mayenne, 5 (3,47%) dans l'Essonne, 3 (2,08%) en Loire Atlantique et 1 (0,69%) en Sarthe. 9 questionnaires ne portaient pas cette information.

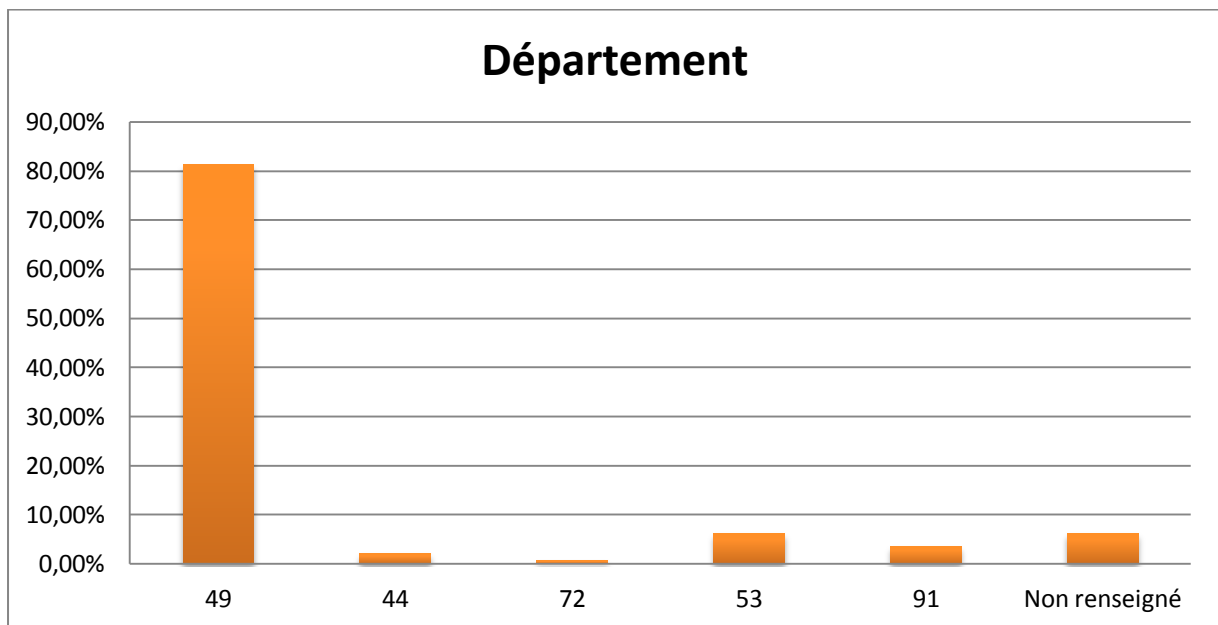


Figure 9 : Département de l'officine

Parmi les 144 patients, 53 (36,81%) fréquentaient une officine urbaine. Ils étaient autant à fréquenter une pharmacie périurbaine. 24 (16,67%) étaient dans une pharmacie rurale. 14 questionnaires (9,72%) ne portaient pas cette information.

Tableau 3 : Type d'officine

	Effectif	Pourcentage
Urbaine	53	36,81%
Périurbaine	53	36,81%
Rurale	24	16,67%
Non renseigné	14	9,72%
Total	144	100,00%

2.2. Questionnaire

L'enquête se présente sous la forme d'un questionnaire papier contenant treize questions.

ENQUETE SUR LES GENERIQUES

Question 1 : Vous êtes :

- Un homme
- Une femme

Question 2 : Vous avez :

- Moins de 20 ans
- Entre 20 et 30 ans
- Entre 30 et 40 ans
- Entre 40 et 50 ans
- Entre 50 et 60 ans
- Entre 60 et 70 ans
- Plus de 70 ans

Question 3 : Suivez-vous un traitement au long cours ? (Contraceptifs inclus)

- Oui
- Non

Question 4 : Sur votre ordonnance la mention « Non substituable » apparait-elle ?

- Inscrite manuellement → *Fin de l'enquête, merci d'avoir participé*
- Inscrite à l'ordinateur
- Avec un tampon
- Pas de mention « Non substituable »

Question 5 : Avez-vous l'habitude de prendre des médicaments génériques ?

- Oui
- Non

Question 6 : Avez-vous déjà demandé à votre médecin de ne pas vous prescrire de générique ?

- Oui
- Non

Question 7 : Votre médecin vous a-t-il déjà déconseillé de prendre un générique ?

- Oui
- Non

Le dispositif « Tiers payant contre génériques » à été mis en place en juillet 2012. Il en résulte que, si vous acceptez le générique vous n'avancez pas les frais, si vous le refusez vous avancez les frais et vous vous faites rembourser ultérieurement.

Question 8 : Avant la création de ce dispositif, vous arrivait-il de refuser un médicament générique ?

- Toujours → reportez vous à la question 9
- Parfois → reportez vous à la question 9
- Jamais → reportez vous à la question 10

Question 9 : Si réponse « Toujours ou parfois » à la question 8, quelle est la principale raison pour laquelle il vous arrive de refuser un générique ? (Plusieurs réponses sont possibles, vous pouvez les classer par ordre de priorité de 1 à 6)

- Le générique est moins efficace
- Le générique entraîne plus d'effets secondaires
- Le générique est moins contrôlé
- Les économies réalisées sont mineures
- Le générique ne ressemble pas au princeps (nom, boîte, forme du comprimé,...)
- Le générique est un frein à l'innovation pharmaceutique

Question 10 : Si réponse « Jamais » à la question précédente, quelle est la principale raison pour laquelle vous ne refusez jamais un générique ? (Plusieurs réponses sont possibles, vous pouvez les classer par ordre de priorité de 1 à 4)

- Le générique est aussi efficace
- Le générique n'entraîne pas plus d'effets secondaires
- Les génériques représentent une économie importante pour la sécurité sociale
- Le générique permet aux laboratoires de progresser dans l'innovation pharmaceutique

Question 11 : Etes-vous favorable au dispositif « Tiers payant contre génériques »?

- Oui
- Non

Question 12 : Dans le cas où vous ne souhaiteriez pas de générique, ce dispositif est-il dissuasif ?

- Oui, vous acceptez le générique
- Non, vous préférez avancer les frais afin d'avoir le médicament de marque

Question 13: Le dispositif « Tiers payant contre génériques » vous a-t-il permis de changer d'opinion sur le générique ?

- Oui
- Non

Merci d'avoir participé

Partie réservée à l'étudiant

Département de l'officine :

- 49
- 44
- 53
- 72
- Autres :

Type d'officine :

- Urbaine
- Péri urbaine
- Rurale

2.3. Modalités de notation

Pour les questions 1, 2, 3 et 4 les patients n'avaient qu'une case à cocher. Leurs réponses obtenaient le score de 1. Les cases non cochées n'obtenaient pas de points.

Pour les personnes ayant répondu « inscrite manuellement » à la réponse 4, l'enquête se terminait. Ils n'avaient pas à répondre aux questions qui suivaient.

Les questions 5, 6 et 7 ne présentaient que deux choix possibles. La réponse du patient était codée par un score de 1.

Pour la question 8, la réponse avait un impact sur la suite du déroulement de l'enquête. Ainsi, les patients ayant répondu toujours ou parfois à la question devaient répondre à la question 9, les personnes ayant répondu jamais, à la question 10.

Les questions 9 et 10 proposaient aux patients de classer les différents arguments du refus ou de l'acceptation des médicaments génériques respectivement entre 1 et 6 ou entre 1 et 4. Pour prendre en compte ce classement dans les statistiques, nous avons attribué un score en fonction du classement. Ainsi, lorsque le patient n'avait mis qu'une réponse, nous avons attribué la note maximale (6 ou 4). Lorsque le patient mettait plus d'une réponse nous mettions des notes décroissantes (6 points pour la raison 1, 5 points pour la raison 2, etc). S'il y avait plusieurs réponses mais non classées nous mettions la note maximale aux différentes réponses.

Ensuite, pour connaître l'argument le plus souvent classé en première position nous avons additionné la somme des points qui lui ont été attribués.

Enfin, les questions 11, 12, 13 n'entraînaient qu'un choix possible. Celui de la personne interrogée était codé par un score de 1.

2.4. Critères d'exclusion

Nous avons choisi de ne pas questionner les personnes avec la mention « non substituable » écrite de manière légale. Nous avons estimé que cette mention avait été discutée avec le prescripteur et que nous n'avions pas à remettre en cause cela. De plus, le but de cette en-

quête était de mettre en lumière la ou les cause(s) à l'origine du doute de certains patients, afin de mettre en place des réponses qui pourraient leur permettre d'avoir confiance dans le médicament générique. Il y aura toujours des patients réfractaires aux génériques et peu enclins à une discussion. Le but des différentes campagnes est de convaincre les indécis, ceux qui doutent et attendent des arguments et des preuves.

3. RESULTATS

Au total 144 questionnaires ont été collectés.

3.1. Question 1 : sexe du patient

Sur 144 personnes ayant répondu au questionnaire, 55 étaient des hommes (38,19%) et 87 étaient des femmes (60,42%).

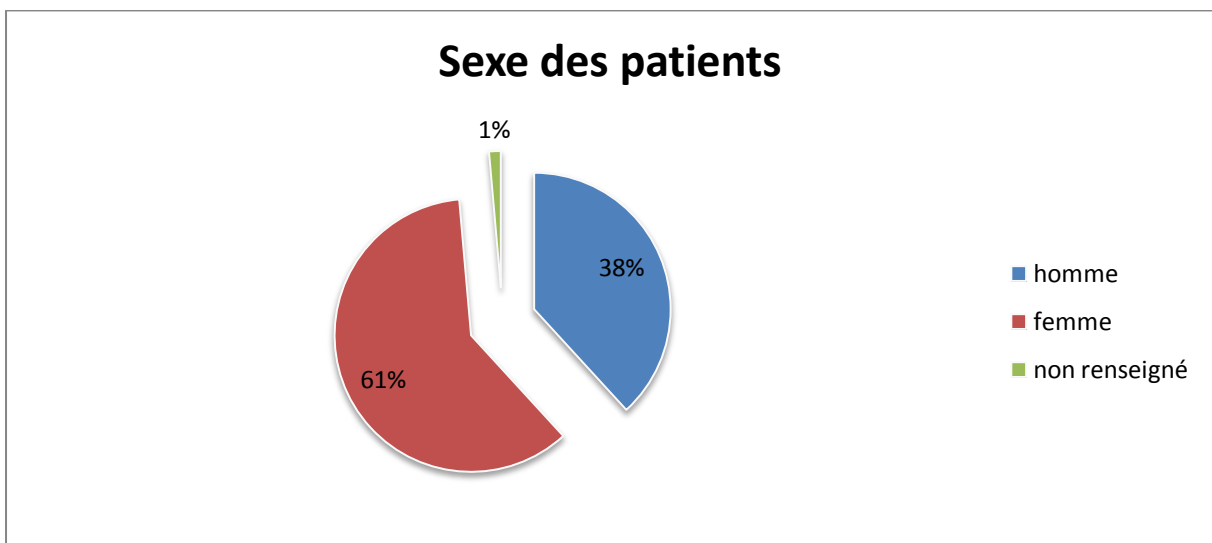


Figure 10 : Sexe des patients

3.2. Question 2 : âge du patient

L'âge moyen est de 57,25 ans. L'âge médian appartient à la classe [60 ; 70] ans. Sur 144 patients, 4 ont moins de 20 ans, 17 ont entre 20 et 30 ans, 9 ont entre 30 et 40 ans, 13 ont entre 40 et 50 ans, 27 ont entre 50 et 60 ans, 35 ont entre 60 et 70 ans. Enfin, 39 des 144 patients ont plus de 80 ans.

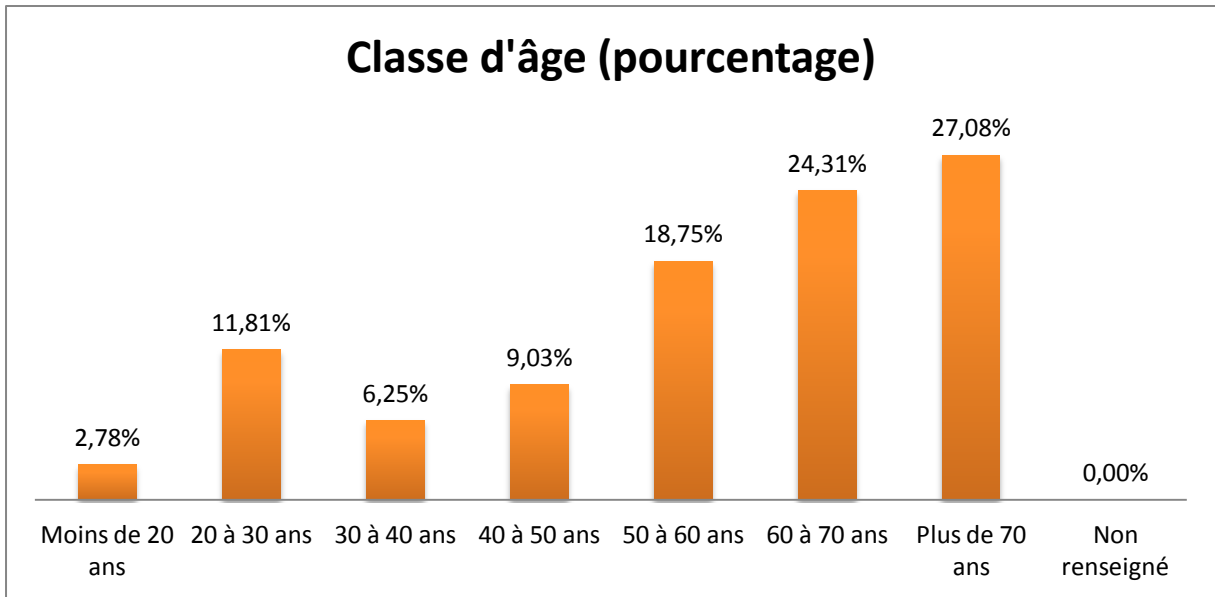


Figure 11 : Âge des patients

3.3. Question 3 : suivez-vous un traitement au long cours ?

Sur les 144 patients, 130 (90,28%) suivent un traitement au long cours.

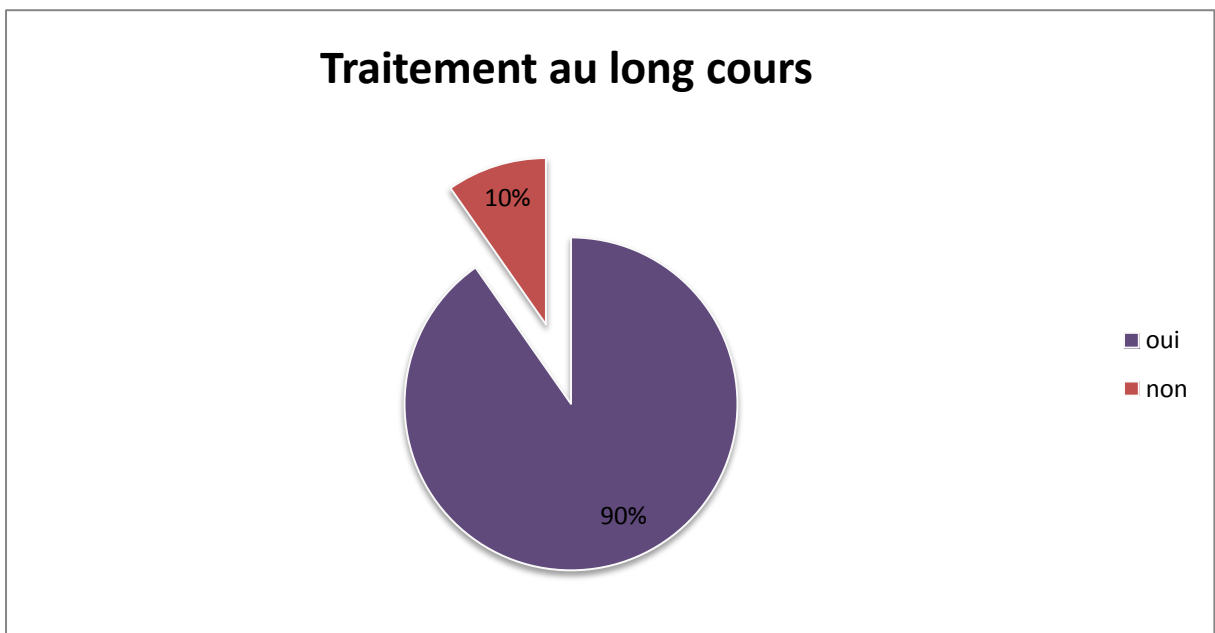


Figure 12 : Prise d'un traitement au long cours

3.4. Question 4 : sur votre ordonnance la mention « non substituable » apparaît-elle ?

Si la mention était inscrite manuellement, l'enquête était alors terminée. Dans les trois autres cas, l'enquête se poursuivait.

Sur 144 patients, 49 (34,03%) avaient une ordonnance portant la mention non substituable manuellement, 11 (7,64%) portaient la mention inscrite à l'ordinateur. Aucune des 144 ordonnances ne portait la mention non substituable inscrite à l'aide d'un tampon. Enfin, 84 ordonnances (58,33%) ne portaient aucune mention non substituable.

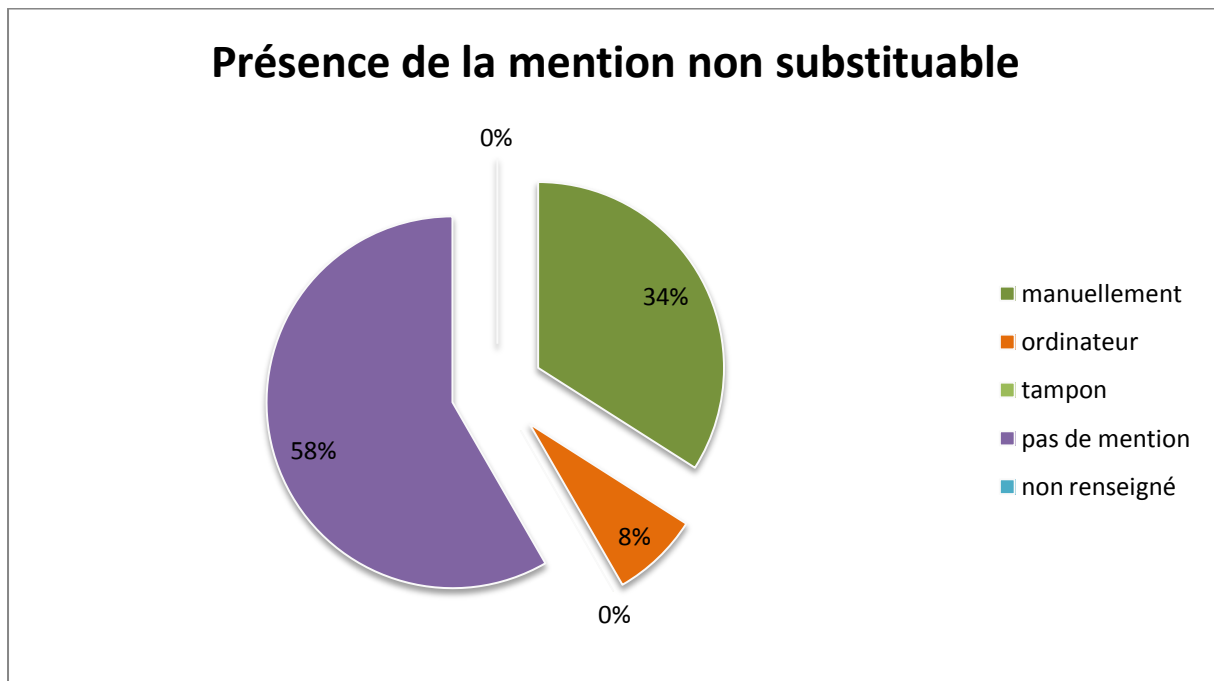


Figure 13 : Présence de la mention non substituable

3.5. Question 5 : avez-vous l'habitude de prendre des médicaments génériques ?

A partir de cette question, nous n'avons pris en compte que les réponses des patients dont l'ordonnance ne portait pas la mention non substituable inscrite manuellement. Cela correspond à 95 patients.

Sur 95 patients, 79 (83,16%) ont l'habitude de prendre des médicaments génériques. 14 patients (14,74%) n'ont pas l'habitude. Enfin, 2 patients (2,11%) n'ont pas répondu à cette question.

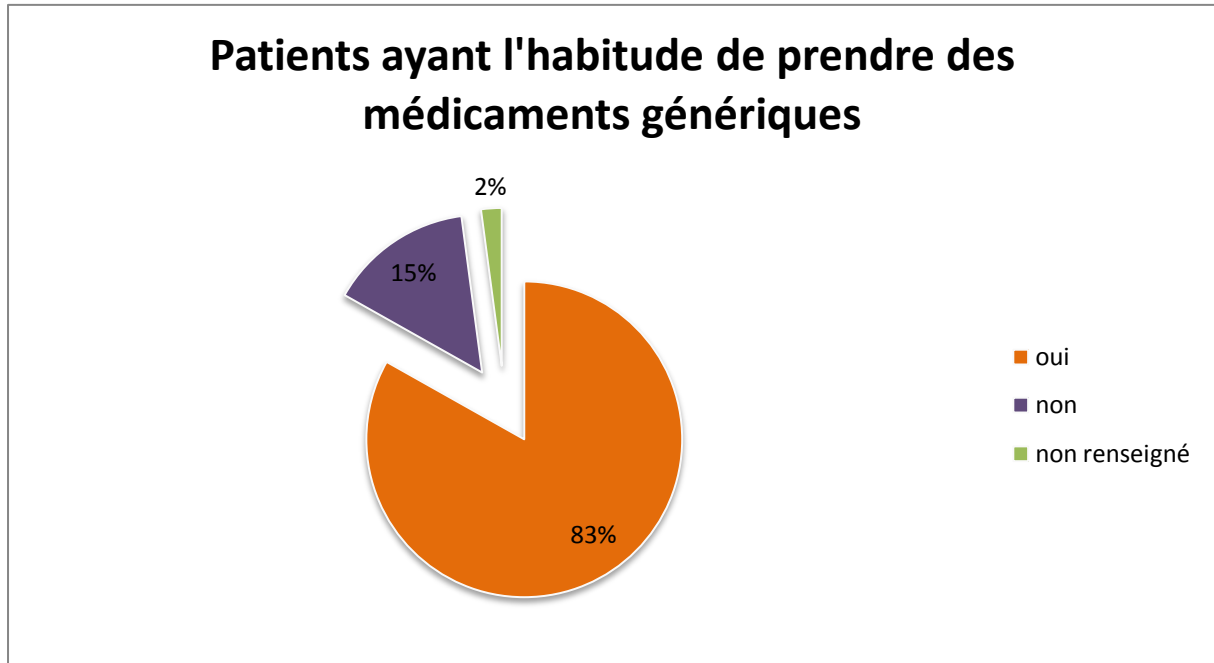


Figure 14 : Patients ayant l'habitude de prendre des médicaments génériques

3.6. Question 6 : avez-vous déjà demandé à votre médecin de ne pas vous prescrire de médicaments génériques ?

19 patients (20,00%) ont déjà demandé à leur médecin de ne pas leur prescrire de médicaments génériques quand 74 (77,89%) ne l'ont jamais demandé. 2 patients (2,11%) n'ont pas répondu à cette question.

Patients ayant demandé à leur médecin de ne pas leur prescrire de génériques

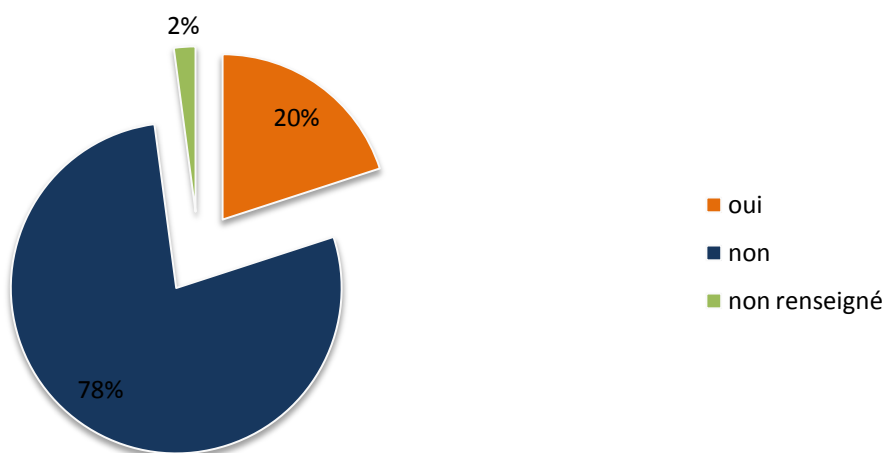


Figure 15 : Patients ayant demandé à leur médecin de ne pas leur prescrire de génériques

3.7. Question 7 : votre médecin vous a-t-il déjà déconseillé de prendre un générique ?

Sur 95 patients, 14 (14,74%) admettent que leur médecin leur a déjà déconseillé un médicament générique. Pour 79 patients (83,16%) ce n'est pas le cas. Deux patients (2,11%) n'ont pas répondu à cette question.

Patients dont le médecin a déconseillé de prendre un générique

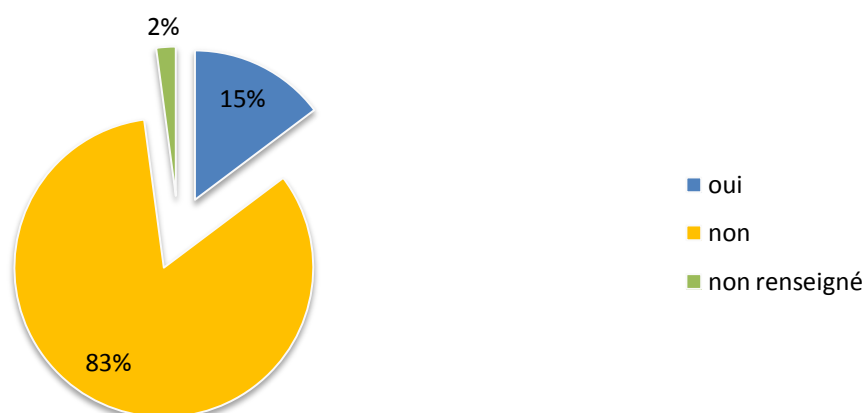


Figure 16 : Patients dont le médecin a déconseillé un générique

3.8. Question 8 : avant la création du dispositif tiers payant contre génériques, vous arrivait-il de refuser un médicament générique ?

Avant la création du dispositif « Tiers payant contre génériques », 10 patients (10,53%) refusaient toujours le générique, 22 patients (23,16%) refusaient parfois. Enfin, 61 patients (64,21%) n'ont jamais refusé un médicament générique. Deux patients (2,11%) n'ont pas répondu à cette question.

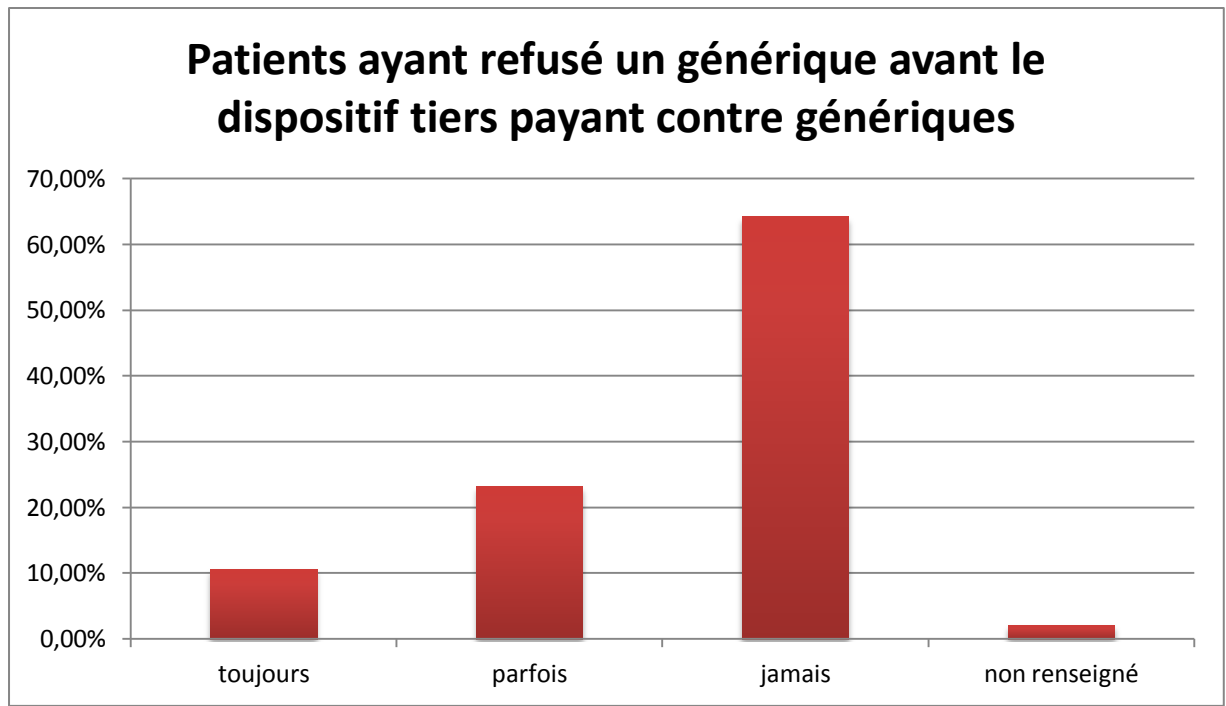


Figure 17 : Patients ayant refusé un générique avant le dispositif tiers payant contre génériques

3.9. Question 9 : quelle est la principale raison pour laquelle il vous arrive de refuser un générique ?

Les personnes qui refusaient toujours ou parfois le générique devaient classer par ordre de priorité les raisons de leur refus.

Dans 31,58% des cas, c'est la moindre efficacité du médicament générique qui revient en première position. Puis, ce sont les effets secondaires des génériques qui rassemblent 26,32% d'adhésion.

Chez 21,05% des patients, c'est le manque de ressemblance avec le princeps qui explique leur refus. Le manque de contrôle arrive en première raison de refus chez 7,89% de patients. 5,26% des patients ne sont pas convaincus de l'intérêt économique du générique et placent cet argument en première position pour expliquer le refus du générique. Pour 2 patients (5,26%), le médicament générique est avant tout un frein à l'innovation.

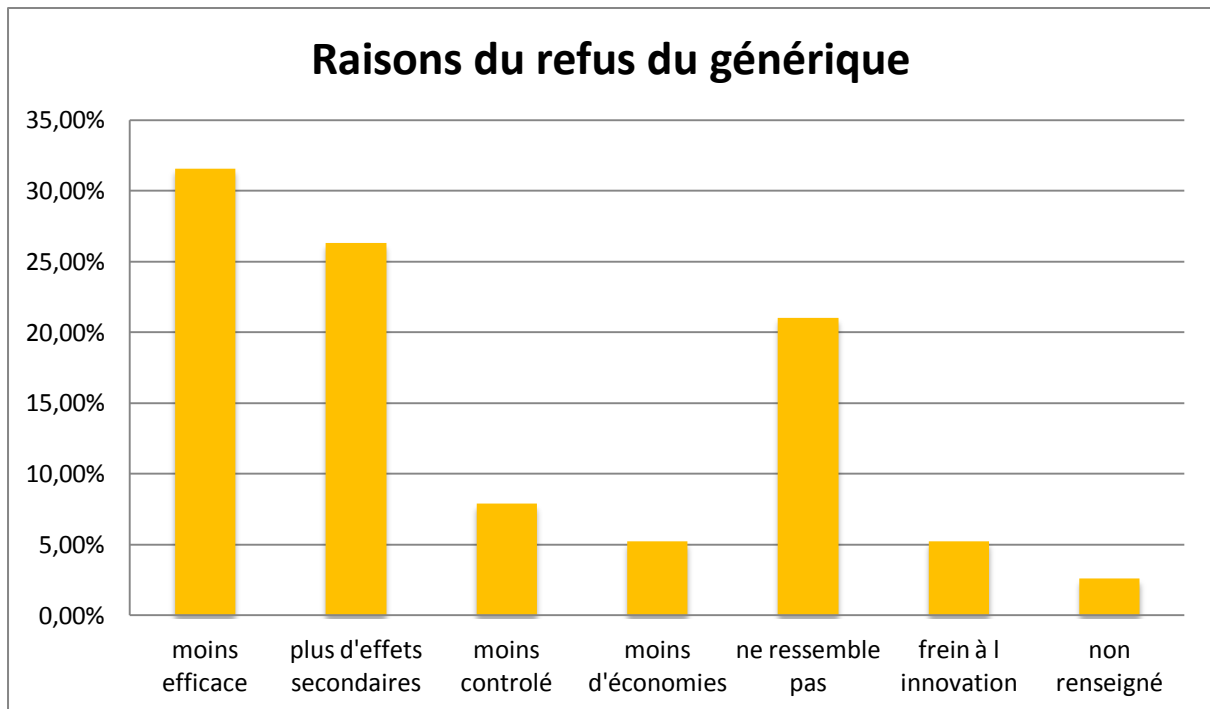


Figure 18 : Raisons du refus du générique

3.10. Question 10 : quelle est la principale raison pour laquelle vous ne refusez jamais un générique ?

Pour 44 patients (50,57%), la principale raison d'acceptation du générique est son efficacité équivalente par rapport au princeps. 23 patients (26,44%) acceptent le générique car il est facteur d'économies pour l'Assurance Maladie. 11 patients (12,64%) acceptent le générique car il n'entraîne pas plus d'effets secondaires que le princeps. Pour 7 patients (8,05%), le médicament générique favorise l'innovation pharmaceutique. Enfin, 2 patients (2,30%) n'ont pas répondu à cette question.

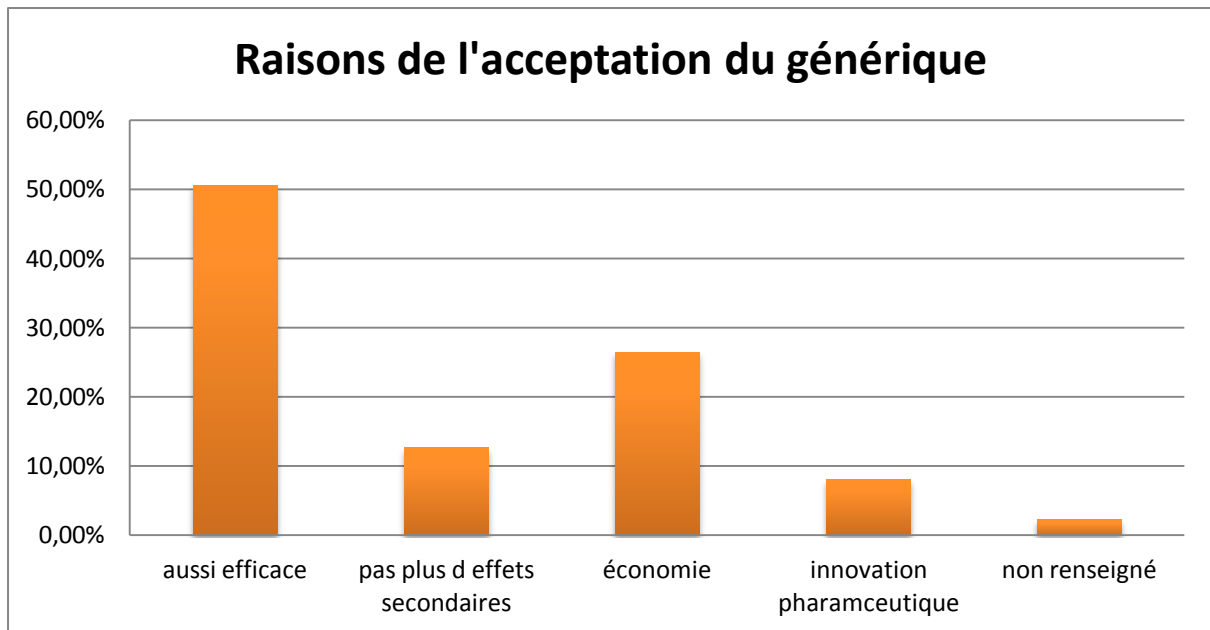


Figure 19 : Raisons de l'acceptation du générique

3.11. Question 11 : êtes-vous favorables au dispositif tiers payant contre génériques ?

Sur 95 patients, 54 personnes (56,84%) sont favorables au dispositif « Tiers payant contre génériques » et 38 patients (40,00%) ne le sont pas. Trois personnes (3,16%) n'ont pas répondu à cette question.

Patients favorables au dispositif tiers payant contre génériques

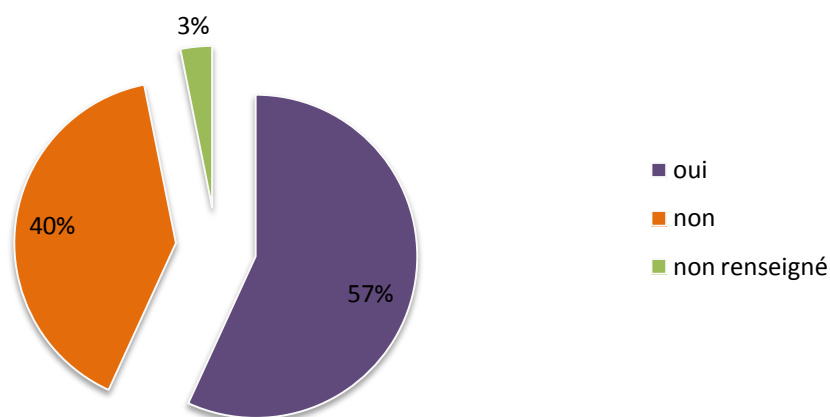


Figure 20 : Patients favorables au dispositif tiers payant contre génériques

Ensuite, on peut distinguer les réponses en fonction de l'attitude des patients avant la mise en place du dispositif « Tiers payant contre génériques ».

Parmi les 32 patients refusant toujours ou parfois le médicament générique, ils étaient 9 (28,23%) à être favorable au dispositif et 23 (71,88%) à y être opposés.

Patients refusant toujours ou parfois le générique, favorables au dispositif tiers payant contre génériques

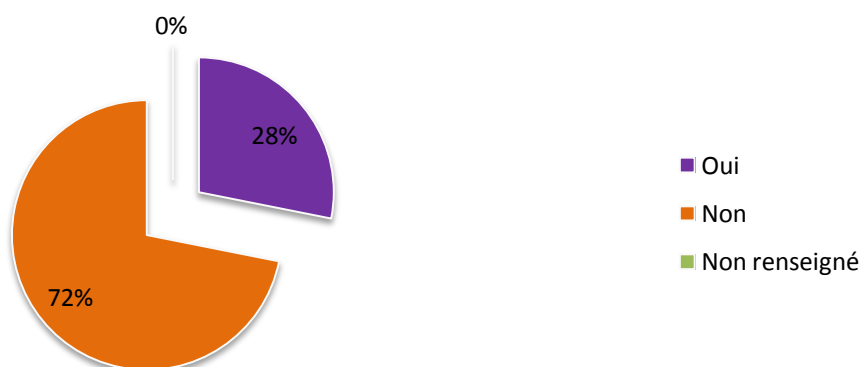


Figure 21 : Patients refusant toujours ou parfois le générique favorables au dispositif tiers payant contre génériques

Chez les 61 personnes ne refusant jamais un générique, 45 (73,77%) sont favorables au dispositif, 15 (24,59%) sont contre. Enfin, 1 (1,64%) personne n'a pas répondu à cette question.

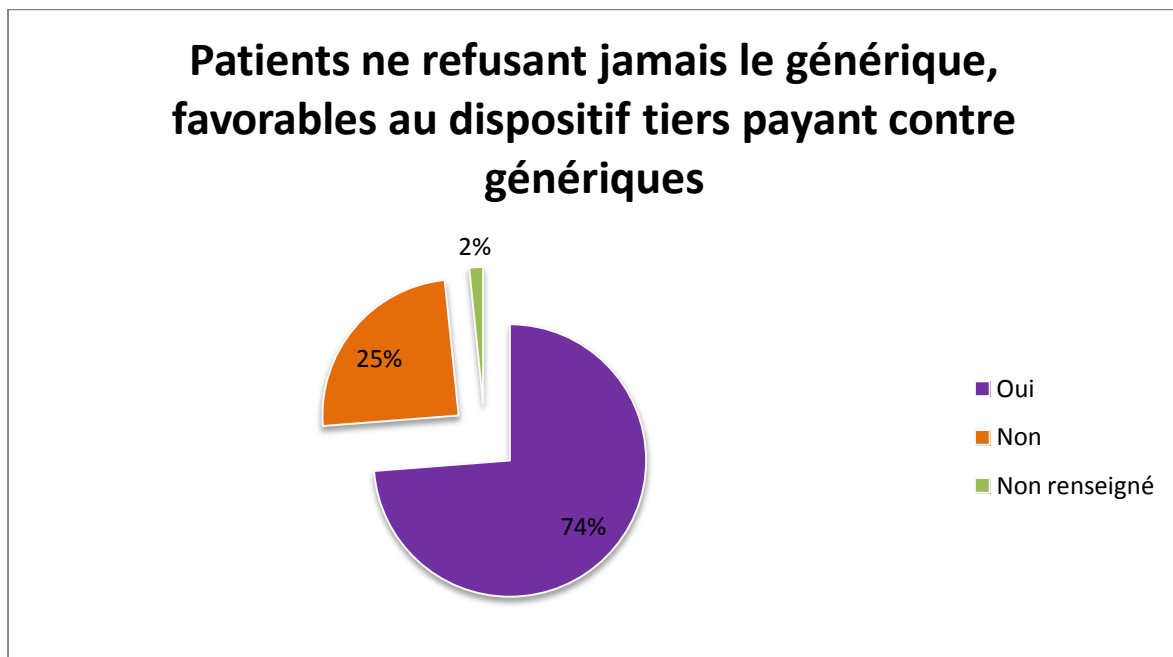


Figure 22 : Patients ne refusant jamais le générique favorables au dispositif tiers payant contre génériques

3.12. Question 12 : dans le cas où vous ne souhaiteriez pas de génériques, le dispositif tiers payant contre génériques est-il dissuasif ?

Sur 95 patients, 53 (55,79%) trouvent le dispositif dissuasif et 35 (36,84%) non. 7 personnes (7,37%) n'ont pas répondu à cette question.

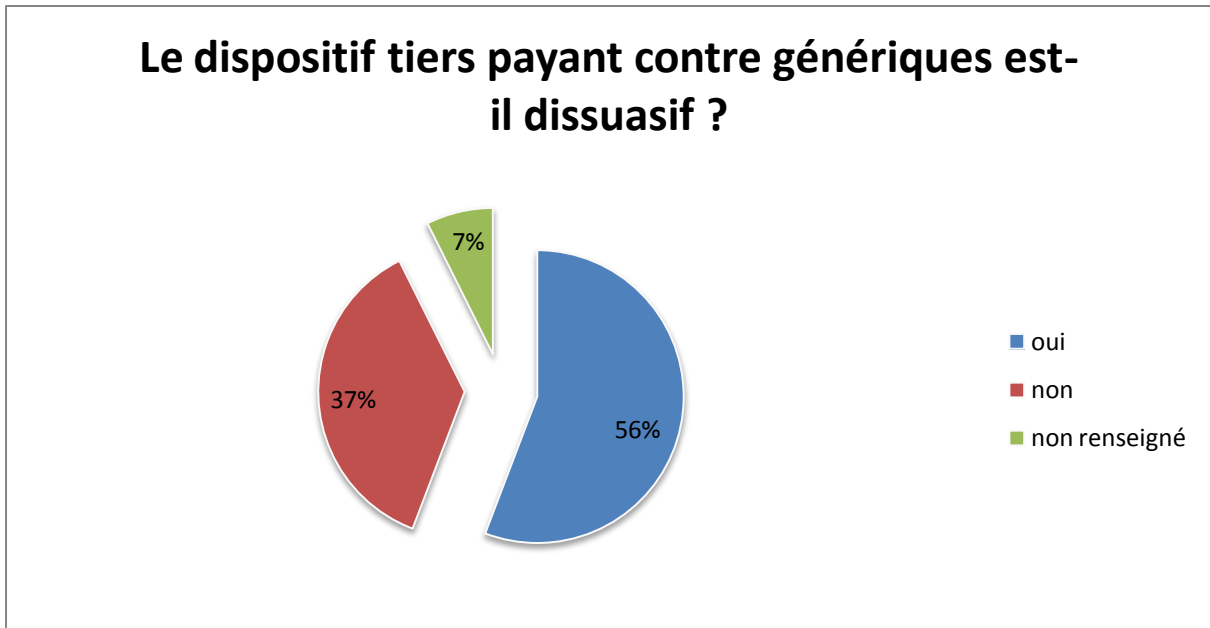


Figure 23 : Patients trouvant le dispositif tiers payant contre génériques dissuasif

Parmi les 32 patients refusant toujours ou parfois le médicament générique, ils sont 14 (43,75%) à trouver le dispositif dissuasif et 17 (53,13%) à être contre cette idée. Enfin, 1 patient (3,13%) n'a pas répondu à cette question.

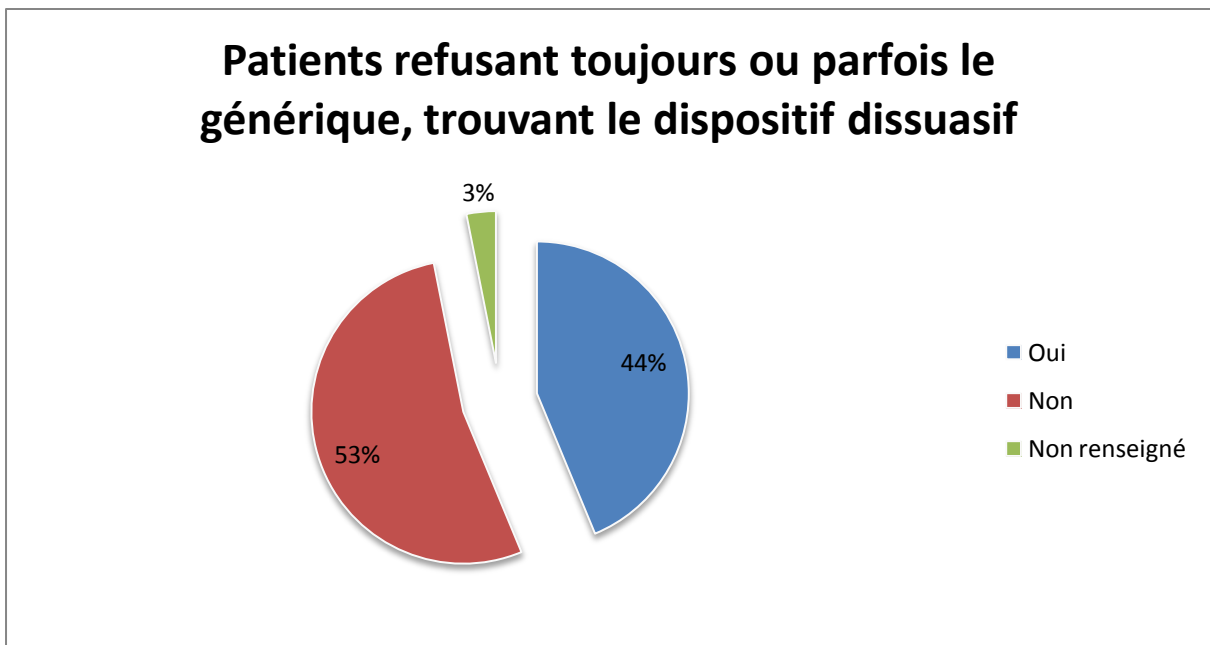


Figure 24 : Patients refusant toujours ou parfois le générique trouvant le dispositif dissuasif

Chez les 61 personnes ne refusant jamais un générique, 39 (63,93%) trouvent le dispositif dissuasif et 18 (29,51%) sont en désaccord avec cette affirmation. 4 (6,56%) patients n'ont pas répondu à cette question.

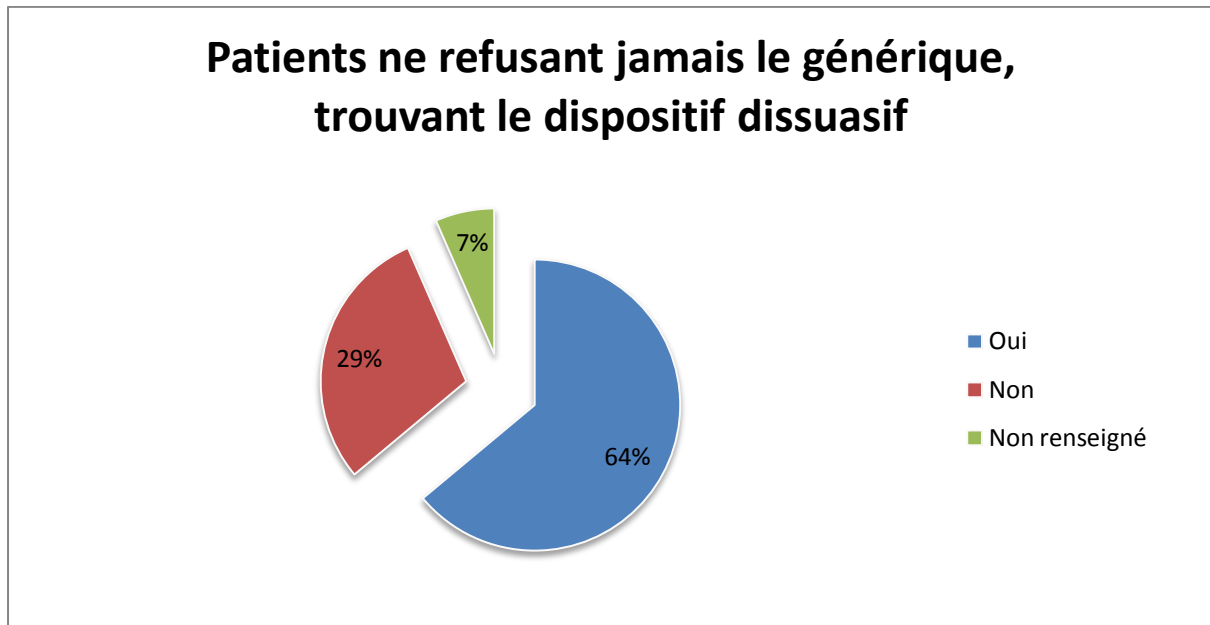


Figure 25 : Patients ne refusant jamais le générique, trouvant le dispositif dissuasif

3.13. Question 13 : le dispositif tiers payant contre génériques vous a-t-il permis de changer d'opinion sur le générique ?

Sur 95 patients, 8 (8,42%) ont effectivement changé d'opinion sur le médicament générique. 84 (88,42%) ont gardé la même opinion qu'avant la mise en place du dispositif « Tiers payant contre génériques ».

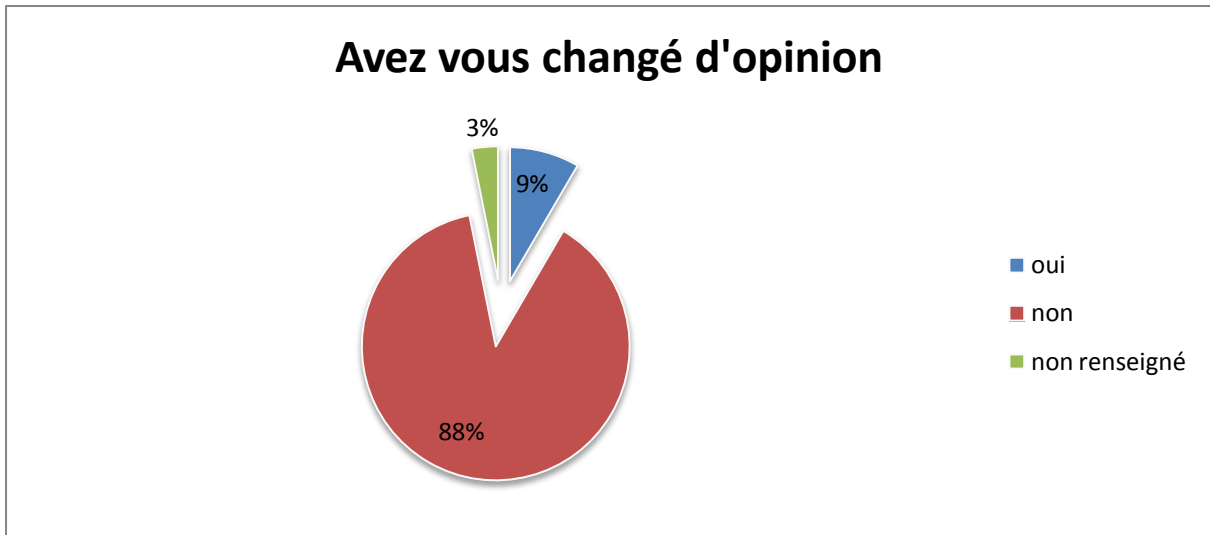


Figure 26 : Patients ayant changé d'opinion sur le générique depuis le dispositif tiers payant contre génériques

4. DISCUSSION

Les résultats de l'enquête montrent que ce sont surtout des femmes, âgées et avec un traitement chronique qui ont été interrogées. Cela n'est donc pas représentatif de la population française.

Le choix du patient était laissé au bon vouloir de l'étudiant, il devait se faire au hasard. Cependant, nous pouvons remarquer que près de 34% des 144 questionnaires portent la mention « non substituable » écrite manuellement. Cela représente un pourcentage important de prescription, supérieur à celui mesuré dans les études menées par le GEMME ou l'Assurance Maladie décrites précédemment. Dans l'enquête, si cette mention était présente elle entraînait l'arrêt du questionnaire. Peut-être était-il plus facile alors pour les étudiants de faire remplir ces questionnaires ?

Parmi les 144 patients interrogés, 90% suivent un traitement chronique. Cela peut avoir une incidence sur le taux de « non substituable » observé dans cette enquête ainsi que le taux de personnes ayant déjà refusé un médicament générique. En effet, il existe dans les traitements chroniques, plus que dans les traitements de pathologies aiguës, une personnalisation du traitement qui devient un objet du quotidien. Le médicament générique vient alors casser cette routine mise en place depuis parfois de nombreuses années avec le princeps. Une étude de *Sarradon-Eck et al* a permis d'expliquer ce phénomène³⁷. Les patients voient dans le médicament générique le bouleversement d'un processus de fidélisation, avec un nom différent, un aspect différent et un conditionnement nouveau. Dans le traitement des maladies aiguës, le patient va prendre des médicaments pendant un temps limité. Il n'aura pas à s'habituer à son traitement et sera donc moins attaché à la délivrance du princeps. Une étude australienne menée par *Chong et al*³⁸, a montré que 72,4% des patients ayant un traitement chronique acceptent le générique, contre 81,6% lorsque c'est un traitement aigu.

Nous pouvons également constater que l'adhésion au dispositif « Tiers payant contre génériques » dépend de l'attitude des patients envers le générique. Les patients qui acceptent le

générique sont favorables au dispositif. Les patients qui ont déjà refusé un générique sont plutôt opposés au dispositif.

4.1. Efficacité

Dans notre étude menée en février 2013 auprès de 144 patients, 33% des personnes interrogées avaient déjà refusé un médicament générique. Pour près d'un tiers de ces personnes (31%), la raison principale évoquée concerne l'efficacité des génériques.

L'étude de *Ringuier et al* montrait que 37% des personnes interrogées avaient déjà refusé un médicament générique car ils trouvaient celui-ci moins efficace³⁹. Ce chiffre est en adéquation avec celui de notre étude ainsi qu'avec celle d'*Himmel et al*⁴⁰ où 36,7% des patients considéraient le médicament générique comme inférieur au princeps.

Une méta-analyse a été conduite en 2008 par *Kesselheim et al*⁴¹, elle s'est focalisée sur les études comparant les génériques et les princeps de molécules utilisées dans le domaine cardiovasculaire entre 1984 et 2008. Parmi les molécules étudiées, on retrouve :

- des bêta-bloquants : métoprolol, propranolol, carvedilol, aténolol ;
- des diurétiques : furosémide, triamtérène-hydrochlorothiazide ;
- des inhibiteurs des canaux calciques : amlodipine ;
- des antiagrégants plaquettaires : clopidogrel, aspirine ;
- des inhibiteurs de l'enzyme de conversion : énalapril ;
- des statines : simvastatine ;
- des anti-arythmiques : propafénone, procainamide ;
- des anti-coagulants : warfarine.

L'équipe s'est concentrée sur les études où la mesure de l'efficacité clinique se faisait selon des constantes biologiques ou en terme de morbi-mortalité. Ils concluent que les génériques et les princeps des médicaments cardiovasculaires sont similaires dans presque tous les résultats cliniques et dans tous les résultats sur la mortalité. Ainsi, les génériques peuvent faire

varier certaines constantes biologiques, sans que cela ne soit associé à une hausse de la mortalité.

Plus particulièrement, dans le cas de la warfarine, qui est une molécule à marge thérapeutique étroite, des changements d'INR lors de substitution de princeps par un médicament générique ont été observés. Cependant, cela se fait sans conséquences cliniques. Il n'y a pas plus d'hémorragies ou d'évènements thromboemboliques observés.

Une des classes thérapeutiques les plus mises en cause est celle des antiépileptiques. Depuis la mise sur le marché de génériques d'antiépileptiques, des cas de crises d'épilepsies ont été rapportés. La première raison avancée concerne la bioéquivalence. En effet, il existe un risque de variation des concentrations plasmatiques entre le princeps et un générique. Cependant, les bornes de l'intervalle de confiance ont été resserrées afin de minimiser le risque. Elles sont comprises entre 90 et 111%. Toutefois, l'épilepsie est une pathologie multifactorielle, où les crises surviennent de manières fluctuantes et brutales. Le patient épileptique est donc toujours dans l'angoisse d'une possible crise. Cette anxiété anticipatoire est une des caractéristiques de l'épilepsie⁴² et si le patient voit son traitement modifié par le pharmacien cela peut entraîner un doute, une crainte quant à l'efficacité du médicament. Un autre facteur a été mis en évidence sur l'apparition de crises d'épilepsies lors de la substitution⁴³, il s'agit de la période du renouvellement de la prescription. Avant de renouveler son traitement le patient peut manquer une ou plusieurs prises de médicament(s) et cela pourra être à l'origine de crises.

Deux méta-analyses ont étudié les différences d'efficacité et de sécurité entre les princeps et les génériques d'antiépileptiques⁴⁴, ⁴⁵. Toutes deux concluent à des efficacités, sécurités et tolérances similaires entre les princeps et génériques de molécules antiépileptiques. Elles constatent cependant l'importance de l'anxiété qui peut être créée par la substitution.

4.2. Effets secondaires

Plus de 26% des personnes interrogées en février 2013 ont déjà refusé un générique car il est à l'origine de plus d'effets secondaires. Ce chiffre est plus important que celui retrouvé

dans l'étude d'*Himmel et al*⁴⁰ où 13% des patients ayant pris un médicament générique déclaraient des effets indésirables jamais observé pour le princeps.

On peut distinguer les effets secondaires des médicaments génériques en deux catégories :

-les effets secondaires liés à la présence d'excipients à effets notoires

D'après la définition du générique, les excipients peuvent être différents d'un princeps à un générique. Ainsi, la présence d'excipients à effets notoires peut être à l'origine d'effets secondaires chez certaines catégories de patients. Lors de la substitution, le pharmacien devra donc en tenir compte et suivre les recommandations de l'agence du médicament.

Cette notion d'excipients est souvent à l'origine de méfiance et d'interrogations au comptoir de la part des patients. Le rapport de l'IGAS rappelle donc qu'il peut y avoir des EEN dans les princeps comme dans les génériques, et « *qu'il n'existe pas d'excipients spécifiques aux génériques* »³¹.

-les effets secondaires liés à l'effet *nocebo*

Certains effets secondaires sont liés à l'effet *nocebo*. Le simple fait de savoir que l'on prend un médicament générique peut entraîner la survenue d'effets secondaires. *Faasse et al*⁴⁶ a démontré cet effet. Des étudiants se sont vu administrer des bêta-bloquants avant un examen universitaire. Lors de la première session, tous ont reçu un comprimé jaune de « Béta-prol ». Puis lors de la deuxième session, un premier groupe (A) a repris un comprimé de « Bétaprol », un deuxième groupe (B) un comprimé blanc de « Novaprol » et enfin, un troisième groupe (C) a pris un comprimé du générique. Les pressions systoliques et diastoliques ont été mesurées avant et après chaque session. Les effets secondaires ont été reportés. Il s'est avéré que le groupe A était celui qui avait enregistré la baisse la plus importante de pression systolique et diastolique. Le groupe C a enregistré un nombre d'effets secondaires significativement supérieur. Pourtant, tous les comprimés administrés étaient des placebos.

4.3. Caractères organoleptiques

Plus de 21% des personnes interrogées en février 2013 ont mis en avant le manque de ressemblance entre le générique et le princeps.

Tout d'abord, par le conditionnement extérieur. En effet, chaque laboratoire génériqueur a son modèle de conditionnement. Même s'il peut arriver que les couleurs choisies soient proches de celles du princeps, cela représente un premier obstacle à la familiarisation avec le générique. Ensuite, c'est le nom qui est modifié. Alors que le patient connaissait son traitement par le nom de fantaisie du princeps, on lui propose un générique avec le nom de la molécule, beaucoup plus barbare et plus difficile à mémoriser. Les patients continuent alors d'appeler le générique par le nom du princeps. La forme galénique peut également être différente, de par sa forme, sa couleur, sa sécabilité.

Lors de la substitution, la modification de l'aspect des conditionnements ou des comprimés peut être à l'origine de confusion pour le patient. Le CRPV de Limoges⁴⁷ décrit le cas d'un homme de 75 ans traité par deux comprimés de furosémide (Lasilix®) par jour et deux comprimés de buflomédil (Fonzylane®). Au lieu de prendre deux comprimés de chaque, l'homme a pris deux comprimés de buflomédil et deux comprimés de Fonzylane®. Cette confusion a été à l'origine d'une hypotension orthostatique.

Un autre problème soulevé est celui du goût des médicaments et particulièrement des sirops ou suspensions destinés aux enfants. Cela peut être à l'origine d'une non-observance du traitement. Nous pouvons citer l'exemple des médicaments génériques de la suspension buvable d'Aerius® (desloratadine). Dans le médicament princeps, l'arôme utilisé est celui de bubble gum. Dans tous les médicaments génériques commercialisés en France, il s'agit d'un arôme tutti frutti. Celui-ci n'apparaît pas suffisant pour cacher l'amertume de la molécule et est à l'origine d'un rejet de la part des enfants.

5. CONCLUSION

Chez les patients qui refusaient les génériques, ils étaient 10% à toujours refuser plus 22% à refuser parfois soit un total de 32% à avoir déjà refusé un médicament générique. Les raisons principales de ce refus concernent les doutes sur l'efficacité (31%), la présence d'effets secondaires (26%) et les différences de galénique entre médicament princeps et génériques (21%). Seulement 6% remettent en cause l'intérêt économique du générique. Ils sont majoritairement non favorables au dispositif « Tiers payant contre génériques » et ne le trouvent pas dissuasif. Ainsi, ce dispositif n'a pas eu d'impact sur leur opinion vis-à-vis des médicaments génériques. Ils n'ont pas plus confiance dans les génériques mais sont conscients de l'intérêt économique. On peut penser que ces patients voient ce dispositif comme un chantage économique et qu'ils demanderont lors d'une prochaine consultation l'apposition de la mention « non substituable » à leurs médecins. Ainsi, ils pourront avoir le médicament princeps sans avoir à avancer les frais.

64% des personnes interrogées acceptent toujours le générique. Les raisons principales sont l'efficacité équivalente ainsi que l'impact économique des médicaments génériques. Ils sont à 75% favorables au dispositif « Tiers payant contre génériques » et le trouvent dissuasif.

Devant ces résultats, on peut voir qu'aucun des deux groupes n'a changé d'avis sur le médicament générique. Ce dispositif est donc plus un objet de sanction plutôt qu'un objet d'éducation. La majorité des patients est consciente de l'importance des économies réalisées via le générique mais les doutes quant à leur efficacité ou leur toxicité subsistent.

Aux Etats Unis, une étude menée auprès de patients a montré le paradoxe qu'il peut exister chez certaines personnes⁴⁸. Quand 97% des personnes interrogées sont conscientes que le médicament générique est moins cher, et 76% déclarent qu'il a le même effet que le princeps, seulement 45% des personnes seraient prêtes à prendre un générique.

C - LES SOLUTIONS

POSSIBLES

INTRODUCTION

L'enquête réalisée dans ce mémoire a permis de mettre en avant les principales interrogations des patients au sujet des médicaments génériques.

Un tiers des personnes interrogées a déjà refusé un médicament générique. Ces patients ne remettent pas en cause l'intérêt économique du générique, les campagnes de promotion ayant largement balayé ce sujet. Cependant, cet argument n'est pas suffisant à leurs yeux. Ils n'ont toujours pas confiance dans le générique, 31% des patients doutent de son efficacité, 26% des effets secondaires qu'il entraîne et près de 8% des contrôles qui peuvent être effectués.

Il apparaît donc urgent d'informer les patients sur les médicaments génériques, en mettant en valeur les notions d'efficacité et de sécurité.

1. LES SOLUTIONS APPORTEES PAR L'ETAT

1.1. Vers les patients

Dans son rapport de septembre 2012, l'IGAS recommande la mise en place d'une campagne de promotion du médicament générique³¹.

Des campagnes de promotion ont déjà été mises en place, cependant l'IGAS considère qu'elles n'ont pas été suffisamment efficaces. En effet, ces campagnes n'ont jamais impliqué tous les acteurs (médecins, pharmaciens, industriels et patients) et ont ainsi empêché de créer une dynamique globale. Elles ont eu l'inconvénient de mettre les intervenants en opposition, par exemple en donnant le droit de substitution aux pharmaciens.

De plus, les premières campagnes ne se focalisaient que sur l'aspect économique du médicament générique et cela n'a pas permis de rassurer les patients sur l'efficacité ou la qualité des médicaments génériques.

L'IGAS propose ainsi que les nouvelles campagnes de promotion soient mises en place par le Ministère de la Santé, et non par l'Assurance Maladie, afin de ne pas se concentrer uniquement sur l'aspect économique.

Depuis la publication de ce rapport, une campagne de promotion a été instaurée par le GEMME (voir partie A.4.3.2).

Une autre option proposée est de favoriser l'apprentissage des DCI par les patients. En connaissant déjà le nom de la molécule, la substitution serait moins délicate.

1.2. Vers les prescripteurs

1.2.1. Prescription en DCI

Lorsque la prescription est faite en DCI, la délivrance de médicaments génériques est d'autant plus facile. Il s'agit donc de la privilégier.

Selon l'article 50 de la loi 2008-1330 du 17 décembre 2008, les médecins sont obligés de prescrire en DCI lorsque la molécule est inscrite au répertoire des génériques. De plus, ils sont incités à prescrire en DCI via la convention médicale. En échange, ils touchent une rémunération financière. Cependant, le taux de prescription en DCI en France était de 11,9% en novembre 2010⁴⁹.

Afin de favoriser la prescription en DCI, on pourrait penser à la mise en place d'un « bonus/malus », ceux qui prescrivent en DCI sont récompensés, ceux qui ne prescrivent pas suffisamment en DCI sont sanctionnés.

Pour cela, il faudrait que les médecins connaissent les DCI, or, cela ne fait pas partie de leurs formations. D'après une étude menée par le GEMME⁵⁰, 81% des médecins généralistes pensent qu'il est plus facile de prescrire un nom de marque et 55% pensent qu'il est impossible de connaître toutes les DCI.

Ainsi, pour faciliter la prescription en DCI, l'utilisation de logiciels informatiques devient indispensable. Dans son rapport³¹, l'IGAS recommande que l'utilisation de tels logiciels devienne obligatoire.

1.2.2. Justification de la mention « non substituable »

Nous avons vu précédemment que le prescripteur a la possibilité d'exclure la substitution par l'inscription de la mention « non substituable » à côté de la molécule voulue. La loi dit que cela doit se faire « *pour des raisons particulières tenant au patient* ».

Cependant, l'article R 315-1 du Code de la Sécurité Sociale dit que tout professionnel de la santé doit pouvoir expliquer les raisons de la mention « non substituable » : « *Lorsque le service du contrôle médical constate qu'une prescription établie par un professionnel de santé a exclu la possibilité de substitution prévue au deuxième alinéa de l'article L. 512-3 du code de la santé publique, il peut se faire communiquer par ce professionnel, dans le respect des règles de la déontologie médicale, les éléments de toute nature relatifs à cette exclusion ; cette communication est éventuellement suivie de la mise en œuvre de la procédure prévue à l'article R. 315-1-2.* »

Ainsi on pourrait envisager la possibilité pour le médecin d'inscrire la raison dans le dossier médical de son patient. Cela permettrait de différencier les « non substituables » demandés par le patient pour des raisons diverses et les « non substituables » qui peuvent être mis automatiquement par le médecin.

Lors de contrôles par l'Assurance maladie, le prescripteur pourrait ainsi aisément justifier la présence de mention « non substituable » en consultant le dossier médical du patient.

1.3. Vers les industriels

Le rapport de l'IGAS³¹ recommande d'inscrire sur le conditionnement extérieur des médicaments génériques le lieu de fabrication et de conditionnement afin de garantir une transparence pour le patient.

De plus, afin de favoriser l'assimilation du nom de la molécule, l'IGAS propose que la DCI soit inscrite en plus gros caractère que le nom de marque sur les conditionnements des médicaments princeps.

L'ANSM et l'IGAS proposent toutes deux d'intensifier les procédures d'inspection des sites de fabrication des médicaments princeps et génériques d'autant plus s'ils se trouvent à l'étranger. Les deux agences proposent également de mieux contrôler les essais de bioéquivalence.

2. LES SOLUTIONS APPORTEES PAR LES LABORATOIRES GENERI-QUEURS

2.1. Communiquer

Les laboratoires génériqueurs ont compris l'intérêt de mettre en place des campagnes de communication destinées au grand public. Parmi eux, le laboratoire BIOGARAN s'est particulièrement impliqué dans cette démarche. Il diffuse des vidéos sur les grandes chaînes de télévisions françaises afin de communiquer sur la qualité de ses médicaments, il a également sorti un DVD d'explication sur les génériques distribué gratuitement par les pharmaciens. Le but de ces campagnes est de créer un lien de confiance et rassurer les patients. Après le scandale du furosémide TEVA en juin 2013, le laboratoire a décidé de communiquer au grand public via un spot publicitaire diffusé à la télévision.

De plus, les laboratoires génériqueurs vont rarement visiter les prescripteurs comme peuvent le faire les visiteurs médicaux des laboratoires princeps. La raison est assez simple, il y a peu d'intérêt financier pour eux car même si le médecin prescrit en DCI, c'est le pharmacien qui choisit le laboratoire génériqueur avec lequel il souhaite travailler.

Pourtant, cela pourrait permettre de revenir sur certains points comme la bioéquivalence ou la présence des excipients à effets notoires car les prescripteurs ont peu d'informations à ce sujet.

2.2. Rendre l'aspect des médicaments génériques le plus proche possible du princeps

Notre étude a montré qu'un peu plus de 20% des personnes réticentes au générique le sont à cause du manque de ressemblance entre le princeps et le générique.

Depuis la mise en application de l'article 42 de la loi du 29 décembre 2011, les laboratoires génériqueurs ont la possibilité de produire des spécialités génériques dont « *l'apparence et la texture* » sont similaires aux produits princeps.

Il s'agit d'une solution simple et facile à mettre en œuvre par les industriels. Cela évite les confusions et permet de respecter les habitudes des patients par rapport à l'aspect de leurs médicaments.

3. LES SOLUTIONS APPORTEES PAR LE PHARMACIEN D'OFFICINE

3.1. Continuité dans la délivrance du générique du même laboratoire

Lors de la délivrance de médicaments génériques, il peut arriver que la marque délivrée change de temps en temps pour diverses raisons (rupture de stock, changement de génériqueur,...). Cela impacte le patient car le conditionnement extérieur ainsi que la forme et l'aspect du médicament sont différents. Le patient va donc devoir se réhabituer. Cela peut être particulièrement problématique chez les personnes âgées polymédiquées. Ce changement peut être à l'origine d'erreurs de prises, de confusion ou bien d'inobservance. Lorsque cela devient trop récurrent on peut comprendre que certains patients souhaitent revenir au princeps.

Ainsi, l'une des premières solutions envisagée pour faciliter la substitution est de permettre au patient de s'habituer au médicament générique. Pour cela, lui délivrer la même marque de générique apparaît indispensable.

En 2012, la convention pharmaceutique a développé cette idée. Les pharmaciens ont donc l'obligation de délivrer la même marque de générique pour une molécule donnée à ses patients de plus de 75 ans. En contrepartie, il est rémunéré quand 90% de ces patients se sont vus délivrer la même marque pendant une période définie. Pour l'instant les molécules visées appartiennent aux classes thérapeutiques telles que la cardiologie ou la diabétologie (cf. annexe 2).

Bien sûr, dans certains cas le pharmacien n'a pas la possibilité de garantir cette continuité de délivrance. C'est le cas lors des ruptures de stock. Ceci est pris en compte dans la convention pharmaceutique.

Cependant, nous pourrions proposer au pharmacien de tenir un carnet dans lequel il notera les ruptures de stock, cela lui permettra ainsi d'avoir une trace et de pouvoir se justifier si besoin.

Ce système pourrait également s'étendre à toutes les pathologies chroniques ainsi qu'à tous les patients peu importe leur âge.

Le second problème lié au changement fréquent de marque de médicaments génériques concerne la bioéquivalence. Celle-ci est à la base de l'existence du générique. Cependant, aujourd'hui, il n'existe pas d'études de bioéquivalence entre deux génériques d'un même princeps. Si cela n'est pas problématique pour la majorité des molécules existantes, cela peut l'être pour les molécules à marge thérapeutique étroite. Ainsi, le pharmacien doit éviter le plus possible de changer de marque pour ce type de molécules.

3.2. Notification aux centres de pharmacovigilances

Aujourd'hui encore, les médicaments génériques n'obtiennent pas la confiance de l'ensemble de la population. Nous pouvons l'expliquer par la diffusion de rumeurs, d'anecdotes via certains médias et notamment via les forums de patients sur internet. Ces récits entraînent un doute quant à leur efficacité et leur tolérance.

La CNAM a conduit une étude sur la simvastatine⁵¹ entre 2008 et 2010. L'objectif était de comparer les taux de décès, l'incidence des AVC et les hospitalisations pour infarctus entre le princeps et ses génériques. La conclusion est qu'il n'existe aucune différence significative entre le princeps et les génériques.

Il est vrai pourtant qu'il existe peu de chiffres sur la notification des effets secondaires liés aux médicaments génériques.

Pourtant, la déclaration des effets secondaires graves ou inhabituels supposés liés à un médicament est obligatoire pour tout professionnel de santé. Mais il est rare d'avoir les informations relatives au laboratoire commercialisant le générique administré au patient. Peut être parce que le médecin ne le sait pas lui-même.

Si cette information était systématiquement inscrite cela permettrait de compléter les données de pharmacovigilance et ainsi, *a posteriori*, de lancer une étude nationale sur les génériques.

Dans notre étude, 26% des patients ayant déjà refusé un générique sont inquiets au sujet des effets secondaires. Au comptoir certains patients déclarent des effets secondaires qu'ils pensent liés au médicament générique qu'ils prennent. Le pharmacien devrait alors penser à notifier cet effet secondaire. Cela prouve au patient qu'on l'entend et qu'on prend en

compte ce qu'il dit. Puis, suite à l'enquête effectuée par le CRPV, le pharmacien recevra la conclusion du dossier et pourra en faire part au patient.

Il est important de rappeler que le pharmacien doit vérifier les EEN présents dans le générique et s'assurer qu'il n'y ait pas d'incompatibilités avec le patient.

Le pharmacien peut également contacter directement le laboratoire commercialisant le générique. Celui-ci procédera ensuite à l'étude du dossier.

3.3. Dossier pharmaceutique

Le Dossier Pharmaceutique a été instauré dans le Code de la Santé Publique par la loi n°2007-127 du 30 janvier 2007. Il permet à tout pharmacien d'officine raccordé, de créer un DP via la carte vitale du patient et avec l'accord explicite de celui-ci.

Ainsi, l'historique des médicaments pris dans les quatre derniers mois peut être vu par les officines raccordées. Le but de ce dispositif est de sécuriser la dispensation des médicaments, d'éviter la iatrogénèse principalement entre médicaments prescrits et médicaments pris en automédication.

Jusqu'en décembre 2014, une expérimentation permet aux médecins anesthésistes-réanimateurs, gériatres et urgentistes d'y avoir accès.

En novembre 2013, plus de 28 millions de DP avaient été créés.⁵² Le DP permet ainsi au pharmacien d'avoir accès pour chaque médicament pris par le patient à la quantité ainsi qu'au laboratoire s'il s'agit d'un médicament générique.

Chaque pharmacien titulaire travaille avec un ou plusieurs laboratoires génériqueurs de prédilection. Il est donc possible qu'en changeant d'officine le patient n'ait plus le médicament du même laboratoire génériqueur. Afin de garantir la continuité dans la délivrance des médicaments, le pharmacien pourra demander au patient s'il souhaite avoir le même laboratoire ou si cela ne le dérange pas d'en avoir un différent.

Il se peut alors que le pharmacien n'ait pas le même taux de remise sur ce laboratoire, il n'a donc pas d'intérêt financier dans ce choix. Cependant, le pharmacien est avant tout un pro-

fessionnel de santé qui se soucie du bon usage des médicaments et de l'observance du traitement. Cela valorise ainsi son acte de délivrance.

3.4. Laboratoires auto-généricueurs

Lors de la délivrance de médicaments génériques, le pharmacien a à disposition une alternative en cas de scepticisme du patient : les auto-génériques.

En effet, de nombreuses industries pharmaceutiques, voyant l'émergence des médicaments génériques se sont engouffrées dans la brèche et ont développé leurs propres laboratoires spécialisés dans les génériques. Il s'agit du laboratoire Zentiva pour Sanofi, Biogaran pour Servier ou encore Sandoz pour Novartis. Ainsi, lorsque ces industries voient leurs molécules princeps tomber dans le domaine public elles commercialisent leurs propres génériques : les auto-génériques.

Leurs principaux arguments sont la présence d'EEN identiques et l'utilisation des mêmes chaînes de fabrication. Les conditionnements extérieurs sont très fréquemment identiques à ceux des princeps.

Le premier avantage de ces auto-génériques est de permettre de rassurer les indécis, ceux qui doutent du médicament générique, en particulier sur la présence d'excipients différents. Le second point sur lequel le pharmacien peut rassurer est sur la galénique. Les personnes qui ont un traitement depuis longtemps s'y sont habituées. Ainsi, la forme et la couleur étant les mêmes, cela aide à la substitution. Dans ces cas, le pharmacien peut donc essayer de chercher pour chaque princeps si le laboratoire commercialise son auto-générique.

En délivrant un auto-générique, le pharmacien augmente son taux de substitution, cependant, il n'a pas forcément autant de remise que s'il délivrait le générique de son génériqueur principal. C'est donc une solution peu rentable pour le pharmacien.

Les laboratoires princeps ont bien compris l'intérêt financier des auto-génériques, et ils n'hésitent pas à en faire la publicité. L'exemple le plus frappant est celui du générique du Plavix®, le clopidogrel de chez Zentiva. Face à la mise sur le marché des génériques de son blockbuster Plavix®, Sanofi a instauré une stratégie de dénigrement des autres génériques

via ses visiteurs médicaux. En 2013, l'autorité de la concurrence a infligé une amende de plus de quarante millions d'euros à Sanofi⁵³.

L'utilisation des auto-génériques est donc une solution à utiliser au cas par cas chez certains patients inquiets mais ce n'est pas une solution pérenne car cela ne permet pas de dissiper leurs doutes sur les génériques.

3.5. Elaboration d'une plaquette d'information

La solution principale au problème du générique est l'information au patient. Beaucoup d'idées reçues sont véhiculées dans les médias (forums sur internet, articles de magazines,...). C'est pour cela qu'il pourrait être intéressant de produire une plaquette d'information destinée à être distribuée aux patients par le pharmacien. Un exemple de plaquette est présenté ci-après.

LES MÉDICAMENTS GÉNÉRIQUES (1)

Vrai / Faux

Les excipients sont différents entre le générique et le princeps

VRAI: Le fabricant n'a pas l'obligation de mettre les mêmes excipients que le princeps.

VRAI: Grâce à leurs coûts inférieurs, les génériques ont permis de faire des économies de plus de **7 milliards d'euros** depuis 2002.

Les génériques font faire des économies à l'Assurance Maladie

Les génériques ne ressemblent pas aux princeps!

VRAI: Chaque laboratoire a son code couleur pour le conditionnement extérieur, et cela n'est pas toujours ressemblant au princeps. Pour les formes orales, le fabricant peut désormais copier la forme, l'aspect mais aussi la couleur du princeps afin de lui **ressembler de plus en plus**.

Les génériques sont fabriqués en Chine

VRAI et FAUX: les matières premières sont de plus en plus fabriquées à l'étranger, **que ce soit les génériques ou les princeps**. En revanche, elles sont contrôlées sur place puis en France où elles doivent répondre à des **critères de qualité stricts**. Le médicament en lui-même (principe actif + excipient) est fabriqué en Europe et en France dans 95% des cas¹.

Les génériques sont moins efficaces

FAUX: Les génériques sont **aussi efficaces** que les princeps. Avant d'être commercialisés, ils doivent prouver qu'ils contiennent la même quantité de principe actif et qu'ils vont se libérer dans le corps comme le princeps.

1- GENIME. Pourquoi de nouvelles attaques injustifiées sur les médicaments génériques. Paris, Décembre 2012: 2.

Figure 27 : Recto de la plaquette d'information

LES MÉDICAMENTS GÉNÉRIQUES (2)

Le saviez-vous ?

Quand un nouveau médicament est mis sur le marché, on l'appelle princeps, il a l'exclusivité pendant **20 ans**. Passé ce délai, les génériques de ce princeps vont alors pouvoir être commercialisés.

Les excipients sont des composants du médicament qui n'ont **pas de rôle thérapeutique**. Ils vont aider à la fabrication du médicament, donner un goût, une couleur,...

Les génériques sont délivrés aussi bien à l'hôpital qu'en ville. Ils sont utilisés **dans tous les domaines** : cardiologie, diabétologie, infectiologie ainsi que cancérologie.

Quand un médicament générique est commercialisé il est **60% moins cher** que le princeps.

Les excipients utilisés dans les médicaments génériques ne sont **pas de moins bonne qualité** que ceux utilisés pour les médicaments princeps.

Les génériques sont **des médicaments comme les autres**, ils ont du prouver leur équivalence avec le princeps.



Demandez conseil à votre pharmacien



Figure 28 : Verso de la plaquette d'information

CONCLUSION

Créé il y a plus de quinze ans, le médicament générique a pour vocation de réduire le déficit de la Sécurité Sociale. On estime qu'il a permis d'économiser plus de sept milliards d'euros depuis 2002. Conscients de l'intérêt économique du médicament générique, les patients restent cependant méfiants et doutent de l'efficacité et de la qualité de ce médicament « à bas coût ». Régulièrement, leur confiance est remise en question par des récits diffusés dans les médias. Pourtant, cette inquiétude est propre à la France. En effet, dans de nombreux pays industrialisés, le générique a connu un essor beaucoup plus important, permettant ainsi de nous laisser croire qu'un développement est possible aussi en France.

L'enquête réalisée au mois de février 2013 a permis de montrer que malgré une amélioration du taux de substitution, le dispositif « Tiers ayant contre génériques » n'a pas permis de convaincre les plus réticents. En effet, plus de 90% des patients réfractaires aux génériques n'ont pas changé d'opinion. Leurs principales inquiétudes concernent l'efficacité et la survenue d'effets secondaires.

Les autorités compétentes ne peuvent pas continuer à nier les interrogations de la population. Des solutions doivent être mises en place. Pour cela, tous les acteurs de santé doivent travailler de concert. Tout d'abord, au niveau des industriels pharmaceutiques qui peuvent maintenant s'approcher au plus près de la galénique du médicament princeps grâce à la loi du 29 décembre 2011. Ensuite, auprès des prescripteurs qui doivent augmenter leurs prescriptions en DCI. Enfin, le rôle du pharmacien apparaît crucial.

Le pharmacien d'officine est un maillon indispensable dans la politique du médicament générique. C'est lui qui substitue et est en contact direct avec le patient, souvent inquiet par rapport aux génériques. Expert du médicament, le pharmacien a un rôle de pharmacovigilance et se doit de notifier les effets indésirables, qu'ils soient liés à la prise d'un médicament princeps ou générique. Il a un rôle indispensable dans l'information au patient. C'est à cette fin qu'une plaquette d'information a été élaborée. Elle permet de refaire le point sur les éléments essentiels concernant le médicament générique et peut être à l'origine d'une discussion entre le patient et le pharmacien.

ANNEXES

Annexe 1 : Liste des molécules visées pour l'efficience de la substitution⁵⁴

Numéro indicateur	Indicateur	Seuil bas	Moyenne (2nd semestre 2011)	Seuil intermédiaire	Economie potentielle
1	PRAVASTATINE	70%	90%	95%	6,2 M€
2	CEFPODOXIME	69%	89%	94%	2,5 M€
3	CITALOPRAM	68%	88%	93%	1,8 M€
4	PAROXETINE	68%	88%	93%	3,7 M€
5	RAMIPRIL	67%	87%	92%	7,4 M€
6	AMLODIPINE	66%	86%	91%	5,6 M€
7	LANSOPRAZOLE	64%	84%	89%	4,3 M€
8	ALFUZOSINE	64%	84%	89%	1,9 M€
9	ZOLPIDEM	62%	82%	87%	2,0 M€
10	SERTRALINE	62%	82%	87%	2,2 M€
11	PANTOPRAZOLE	60%	80%	85%	9,3 M€
12	VENLAFAXINE	60%	80%	85%	5,4 M€
13	GLIMEPIRIDE	60%	80%	85%	2,2 M€
14	VALACICLOVIR	57%	77%	82%	7,0 M€
15	LERCANIDIPINE	49%	69%	74%	9,9 M€
16	TERBINAFINE	50%	70%	75%	3,4 M€
17	RISPERIDONE	48%	68%	73%	10,2 M€
18	TRAMADOL	41%	61%	66%	6,4 M€
19	CLOPIDOGREL	41%	61%	66%	46,9 M€
20	ESOMEPRAZOLE	38%	58%	63%	48,7 M€
21	LOSARTAN	36%	56%	61%	9,0 M€
22	NEBIVOLOL	30%	50%	55%	13,2 M€
23	REPAGLINIDE	22%	42%	47%	9,9 M€
24	LOSARTAN + HCTZ	23%	43%	48%	12,6 M€
25	RISEDRONATE	17%	37%	42%	10,0 M€
26	MYCOPHENOLATE MOFETYL	10%	10%	30%	31,2 M€
27	Reste du répertoire(*)	56%	76%	81%	136,3 M€

(*) Compte tenu de la décision de l'Afssaps en date du 12 mars 2011 concernant le répertoire des génériques et de sa mise en garde sur la substitution des génériques de Levothyrox®, les groupes génériques concernant la levothyroxine ne sont pas pris en compte dans le calcul de l'indicateur « reste du répertoire ». Les groupes génériques concernant la buprénorphine sont également retirés du calcul de cet indicateur du fait des distorsions importantes qu'elle introduit entre les différentes officines étant donné la très forte concentration de la délivrance de cette molécule sur certaines pharmacies et la faible substitution en moyenne de celle-ci.

Ces molécules sont toutefois conservées dans le répertoire conventionnel de l'accord national visé à l'article L.162-16-7 du code de la sécurité sociale.

Numéro indicateur	Date de 1^{ère} commercialisation	Indicateur	Seuil bas	Moyenne (2nd semestre 2011)	Seuil intermédiaire	Economie potentielle
1	Août 2011	LETROZOLE	51%	13%	71%	14,9 M€
2	Oct 2011	OLANZAPINE	53%	24%	73%	29,6 M€
3	Nov 2011	VALSARTAN	52%	12%	72%	14,5 M€
4	Nov 2011	VALSARTAN + HCTZ	52%	10%	72%	18,2 M€
5	Juin 2012 (estimé)	ATORVASTATINE	60%	-	80%	32,2 M€

Annexe 2: Liste des molécules visées pour la continuité de la délivrance de médicaments génériques chez les patients de plus de 75 ans⁵⁴

Numéro indicateur d'efficience (annexe II.1)	Indicateur
1	PRAVASTATINE
5	RAMIPRIL
6	AMLODIPINE
13	GLIMEPIRIDE
15	LERCANIDIPINE
19	CLOPIDOGREL
21	LOSARTAN
22	NEBIVOLOL
23	REPAGLINIDE
24	LOSARTAN + HCTZ
26	MYCOPHENOLATE MOFETYL

BIBLIOGRAPHIE

¹ Article L 5121-1, alinéa 5 relatif à la définition du médicament générique. Code de la santé publique.

² ANSM. *Les médicaments génériques: des médicaments à part entière*. Paris, 2012 : 67.

³ Article L 162-17-1 relatif à l'intitulé du médicament générique. Code de la sécurité sociale.

⁴ Article 4, Chapitre II, Directive 65/65/CEE relatif à la demande d'AMM.

⁵ Article L 5121-10-1 relatif à la commercialisation d'un médicament générique. Code de la santé publique.

⁶ GEMME. *Qui sommes-nous?* Association des professionnels du médicament générique [En ligne], consulté le 14/07/12. www.medicamentsgeneriques.info

⁷ Haute Autorité de Santé. *Définition du service médical rendu*. Haute Autorité De Santé [En ligne], consulté le 30/07/12. www.has-sante.fr

⁸ LE JEUNNE C. *Evaluation du service médical rendu des médicaments par la commission de la transparence*. Journal français d'ophtalmologie 31, no. 1 (Janvier 2008): 90-93.

⁹ Article L 162-16-4 relatif à la fixation du prix du médicament. Code de la sécurité sociale.

¹⁰ ASSEMBLEE NATIONALE. *Projet de loi de financement de la sécurité sociale pour 2014*. Assemblée nationale [En ligne], consulté le 20/10/13. www.assemblee-nationale.fr

¹¹ COLLEN V. *Médicaments : opération transparence sur les marges des pharmaciens*. Les echos.fr [En ligne], consulté le 24/10/13. www.lesechos.fr

¹² Article R 5121-1 relatif à la définition du médicament. Code de la santé publique.

¹³ EMEA. *Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence*. Londres, 2000 : 18.

¹⁴ DAVIT BM, NWAKAMA PE, BUEHER GJ, et al. *Comparing generic and innovator drugs: a review of twelve years of bioequivalence data from the United States Food and Drug Administration*. The Annals of Pharmacotherapy 43, no. 10 (Octobre 2009): 1583-1597.

¹⁵ GALGATTE UC, JAMDADE VR, AUTE PP, et al. *Study on requirement of bioequivalence for registration of pharmaceutical products in USA, Europe and Canada*. Saudi pharmaceutical journal (Mai 2013) [En ligne], consulté le 20/10/13. www.sciencedirect.com

¹⁶ LE CORRE P. *Bio-équivalence et génériques de principes actifs à marge thérapeutique étroite*. La presse médicale 39, no. 2 (Février 2010): 169-176.

¹⁷ RHIM SY, PARK JH, PARK YS, et al. *Bioequivalence and pharmacokinetic evaluation of two branded formulations of aceclofenac 100 mg : a single dose, randomized, open label, two period crossover comparison in healthy korean adults volunteers*. Clinical therapeutics 30, no. 4 (Février 2008): 633-640.

¹⁸ OMS. *Marketing authorization of pharmaceuticals products with special reference to mult-source (generic) products: a manual for national medicines regulatory authorities*. 2^{ème} édition. Genève, 2011 : 142.

¹⁹ TACCA MD, PASQUALETTI G, GORI G, et al. *Comparative pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of branded and generic formulation of meloxicam in healthy male volunteers*. Therapeutics and clinical risk management 9 (Juillet 2013): 303-311.

²⁰ Article L 5125-23 relatif au droit de substitution. Code de la santé publique.

²¹ GEMME. *Le taux de 'non substituable' enfin mesuré: le GEMME appelle à des actions urgentes pour maximiser le potentiel d'économies apporté par les médicaments génériques*. Association des professionnels du médicament générique [En ligne], consulté le 10/09/12. www.medicamentsgeneriques.info

²² Caisse Nationale d'Assurance Maladie. *Médicaments génériques et mention "non substituable": résultats d'une étude de l'assurance maladie*. Paris, 2012 : 7.

²³ Article L 162-16 relatif au coût de la substitution. Code de la sécurité sociale.

²⁴ ANSM. *Recommandations pour l'utilisation du répertoire des groupes génériques*. Agence Nationale De Sécurité Du Médicament et des produits de santé [En ligne], consulté le 10/09/12. www.ansm.sante.fr

²⁵ Commission des comptes de la sécurité sociale. *Le contrat d'amélioration des pratiques individuelles*. Paris, 2011 : 128-131.

-
- ²⁶ Direction de la sécurité sociale. *Les comptes de la sécurité sociale*. Paris, 2004 : 112.
- ²⁷ Commission des comptes de la sécurité sociale. *Bilan 2010 des mesures d'économie dans le domaine du médicament*. Paris, 2011 : 124-128.
- ²⁸ Article L 162-16-7 relatif au dispositif tiers payant contre génériques. Code de la sécurité sociale.
- ²⁹ ULMANN P. *Premier bilan de la nouvelle convention pharmaceutique*. Paris, 2013 : 20.
- ³⁰ DUSSOL A. *Le médicament générique*. 1ère édition. Que sais-je? 3875. Paris: Presses universitaires de France, 2009 : 127.
- ³¹ Inspection générale des affaires sociales. *Evaluation de la politique française des médicaments génériques*. Paris, 2012 : 150.
- ³² GRANDFILS N, PARIS V, SERMET C. *Les laboratoires pharmaceutiques face à l'arrivée des génériques: quelles stratégies pour quels effets?* Bulletin d'information en économie de la santé IRDES, no. 84 (Octobre 2004): 8.
- ³³ Académie nationale de médecine. *Place des génériques dans la prescription*. Paris, 2012 : 7.
- ³⁴ Académie nationale de pharmacie. *Médicaments génériques: avis - recommandations*. Paris, 2012 : 4.
- ³⁵ GEMME. *Les réponses du GEMME au rapport de l'académie nationale de médecine sur les médicaments génériques*. Paris, 2012 : 15.
- ³⁶ Le Point. *La défiance vis-à-vis des médicaments génériques s'accroît*. Le Point.fr [En ligne], consulté le 29/01/13. www.lepoint.fr
- ³⁷ SARRADON-ECK A, BLANC M-A, FAURE M. *Des usagers sceptiques face aux médicaments génériques. Une approche anthropologique*. Revue d'épidémiologie et de santé publique 55 (Mars 2007): 179-185.
- ³⁸ CHONG CP, MARCH G, CLARK A, et al. *A nationwide study on generic medicines substitution practice of Australian community pharmacists and patient acceptance*. Health policy 99, no. 2 (Février 2011): 139-148.

-
- ³⁹ RINGUIER R, ROUQUETTE A, DAGORNE C, et al. *Connaissance et perceptions des médicaments génériques après 50 ans*. *Thérapie* 63, no. 1 (Janvier 2008): 11-17.
- ⁴⁰ HIMMEL W, SIMMENROTH A, NIEBLING W, et al. *What do primary care patients think about generic drugs?* *International journal of clinical pharmacology and therapeutics* 43, no. 10 (Octobre 2005): 472-479.
- ⁴¹ KESSELHEIM A, MISONO A, LEE J, et al. *Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis*. *Journal of the American medical association* 300, no. 21 (Décembre 2008): 2514-2526.
- ⁴² BIRABEN A, DE TOFFOL B, SEMAH F, et al. *Utilisation des médicaments génériques des antiépileptiques en France: résultats d'une enquête auprès des neurologues et revue de la littérature*. *La revue neurologique* 163, no. 4 (Avril 2007): 455-461.
- ⁴³ GAGNE J, AVORN J, SHRANK W, et al. *Refilling and switching of antiepileptic drugs and seizure-related events*. *Clinical pharmacology & therapeutics* 88, no. 3 (Septembre 2010): 347-353.
- ⁴⁴ TALATI R, SCHOLLE JM, PHUNG OP, et al. *Efficacy and safety of innovator versus generic drugs in patients with epilepsy: a systematic review*. *Pharmacotherapy* 2012, no. 4 (Avril 2012): 314-322.
- ⁴⁵ KESSELHEIM A, STEDMAN M, BUBRICK E, et al. *Seizure outcomes following the use of generic versus brand-name antiepileptic drugs: a systematic review and meta-analysis*. *Drugs* 70, no. 5 (Mars 2010): 605-621.
- ⁴⁶ FAASSE K, CUNDY T, GAMBLE G, et al. *The effect of an apparent change to a branded or generic medication on drug effectiveness and side effects*. *Psychosomatic medicine* 75, no. 1 (Janvier 2013): 90-96.
- ⁴⁷ LAROCHE ML, CREPIN S, MERLE L. *Pharmacovigilance des médicaments génériques et apparentés*. *La lettre du pharmacologue* 19, no. 3 (Juillet 2005): 87-94.
- ⁴⁸ KEENUM A, DEVOE J, CHISOLM D, et al. *Generic medication for you, but brand-name medications for me*. *Research in social and administrative pharmacy* 8, no. 6 (Novembre 2012): 574-578.

⁴⁹ Mutualité Française. *Taux de prescription en DCI en France entre décembre 2009 et novembre 2010*. Le site santé du ministère des affaires sociales et de la santé [En ligne], consulté le 23/03/13. www.sante.gouv.fr

⁵⁰ GEMME. *Les médecins généralistes: quel positionnement par rapport aux médicaments génériques?* Paris: GEMME, Mars 2010: 28.

⁵¹ Caisse Nationale d'Assurance Maladie. *Comparaison de l'efficacité d'un médicament générique et d'un princeps: l'exemple d'un médicament très fréquemment prescrit, la simvastatine 20 Mg*. Paris, 2012 : 5

⁵² Conseil national de l'ordre des pharmaciens. *Le dossier pharmaceutique*. Ordre national des pharmaciens [En ligne], consulté le 03/11/13. www.ordre.pharmacien.fr

⁵³ Autorité de la concurrence. *Décision N° 13-D-11 Du 14 Mai 2013 relative à des pratiques mises en œuvre dans le secteur pharmaceutique*. République Française, Autorité de la concurrence [En ligne], consulté le 10/09/13. www.autoritedelaconcurrence.fr

⁵⁴ Arrêté du 4 mai 2012 portant approbation de la convention nationale organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'Assurance Maladie. Journal officiel de la République Française. Paris, 2012 : 51.